

Bedeutung der kritischen Ischämie nach Belastung hinsichtlich der Entwicklung ischämischer
Ulcerationen und der Häufigkeit von Major- und Minoramputationen. Evaluation der Rutherford
Klassifikation.

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Lena Aylin Pooyeh
geboren am 16.01.1991 in Neubrandenburg**

Gutachter (*akademischer Grad, Vor- und Nachname sowie Wirkungsort*)

1. PD Dr. Marcus Franz, Jena

2. PD Dr. Christoph Benjamin, Jena

3. Prof. Dr. Norbert Weiss, Dresden

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.12.2017

1 Inhaltsverzeichnis

2	Abkürzungsverzeichnis	6
3	Zusammenfassung.....	7
4	Einleitung	9
4.1	Definition der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	9
4.2	Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren.....	9
4.2.1	Ätiologie.....	9
4.2.2	Pathogenese.....	9
4.2.3	Risikofaktoren	10
4.3	Epidemiologie und Bedeutung	12
4.4	Stadieneinteilung der pAVK	13
4.4.1	Fontaine-Klassifikation.....	13
4.4.2	Rutherford-Klassifikation.....	14
4.5	Diagnose der pAVK.....	16
4.5.1	Ankle-brachial-Index	17
4.5.2	Laufbandergometrie.....	18
4.6	Therapie der pAVK.....	19
4.6.1	Claudicatio intermittens Patienten	19
4.6.2	Patienten mit kritischer Ischämie	20
4.6.3	Therapiestrategie in Jena	24
5	Ziele der Arbeit.....	25
6	Methodik.....	26
6.1	Datenerhebung	26
6.2	Votum der Ethikkommission	27
6.3	Patienten	27
6.4	Statistische Auswertung	28

6.4.1	Überlebenszeitanalysen	28
6.4.2	Log-Rank Test	29
6.4.3	Gruppenvergleiche	29
6.5	Ablauf der Laufbandergometrie	29
7	Ergebnisse	32
7.1	Verteilung der Rutherford-Stadien	32
7.2	Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Erstvorstellung	33
7.3	Auftreten einer Ulceration oder Amputation in Abhängigkeit des initial ermittelten Rutherford-Stadiums	36
7.4	Endovaskuläre Revaskularisationen	37
7.4.1	Entscheidung zur Revaskularisation	38
7.4.2	Ereignisse unter Früh- und Spätrevaskularisationen	40
7.4.3	Ereignisse unter endovaskulären Revaskularisationen	41
7.5	Ulcera	44
7.6	Amputationen	45
7.6.1	Minoramputationen	46
7.6.2	Majoramputationen	48
7.7	Todesfälle	49
7.8	Verlaufsmessungen-Gehstrecken und ABI	50
8	Diskussion	51
8.1	Das Rutherford-Stadium 3 und endovaskuläre Revaskularisationen	51
8.2	Amputationen	53
8.3	Todesfälle	54
8.4	Gehstrecken und ABI- Messungen als Verlaufsparemeter	54
8.5	Limitationen und methodische Einschränkungen	55
9	Schlussfolgerungen	57
10	Literatur- und Quellenverzeichnis	58

11	Anhang.....	62
----	-------------	----

2 Abkürzungsverzeichnis

ABI	Knöchel-Arm-Index (ankle-brachial-index)
Adp	Arteria dorsalis pedis
Atp	Arteria tibialis posterior
AZ	Allgemeinzustand
BA	Arteria brachialis (brachial artery)
CI	Claudicatio intermittens
CLI	Kritische Extremitätenischämie
CVD	zerebrovaskuläre Gefäßerkankung (cerebrovascular disease)
DGA	Deutsche Gesellschaft für Angiologie
DoDru	Dopplerdruck der Knöchelarterien
DRG	diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Groups)
ESC	European Society of Cardiology
EVR	endovaskuläre Revaskularisation
GZD	Dopplerdruck der Großzehen
GZO	Oszillographie der Großzehen
KHK	koronare Herzkrankheit
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
PY	Pack years
RF	Rutherford
S1	Gehstrecke bis zum Einsetzen des Schmerzes
S2	Gehstrecke bis zum Abbruch wegen Schmerzen
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SR	chirurgische Revaskularisation (surgical repair)

3 Zusammenfassung

Wissenschaftlicher Hintergrund und aktueller Forschungsstand

In Deutschland und vielen anderen Ländern ist eine steigende Prävalenz der pAVK zu registrieren. Durch technische Entwicklungen der letzten Jahre sind sowohl die Verfügbarkeit als auch die Erfolgsrate der katheterinterventionellen Revaskularisation in den Industrienationen gestiegen. Dies spiegelt sich in sinkenden Raten der notwendigen Majoramputationen wider, auch wenn die Anzahl der Minoramputationen in den letzten Jahren in Deutschland gestiegen ist. Trotz dieses Erfolges vor allem der katheterinterventionellen Revaskularisationsstrategie, zeigen aktuelle Daten der Versorgungsforschung für Deutschland, dass ein relativ großer Teil der pAVK-Patienten auch bei drohendem Gewebsverlust immer noch keinen revaskularisierenden Maßnahmen zugeführt wird. In den aktuell empfohlenen Leitlinien erfolgt eine Einteilung, letztlich noch den Grundstrukturen der alten Fontaine-Klassifikation folgend, in Patienten mit Claudicatio intermittens- Symptomatik und in solche mit kritischer Ischämie. Der Fokus liegt in der ersten Gruppe auf der Lebensstilmodifikation; revaskularisierende Maßnahmen werden nur bei Versagen konservativer Maßnahmen befürwortet. Patienten der zweiten Gruppe werden deutlich aggressiver therapiert. Hier wird der drohende Substanzverlust durch Ischämie und Amputation gefürchtet.

Fragestellung und Ziele

Angeichts der stufenlosen Progression der Erkrankung beim einzelnen Patienten über die Jahre sowie der Vielfalt der möglichen Befundkonstellationen im interindividuellen Vergleich erscheint diese Dichotomie als zu vereinfachend. Sinnvoller erscheint es, die Erkrankung als Kontinuum zu betrachten. In der neueren Rutherford-Klassifikation der pAVK werden in der Rutherford-Klasse 3 genau die Patienten zwischen den beiden Gruppen beschrieben: Hier zeigt sich eine kritische Ischämie nach Belastung. These dieser Arbeit ist, dass auch diese Patienten bereits einem hohen Risiko für Gewebsdefekte ausgesetzt sind und deshalb einer früheren aggressiveren Revaskularisationsstrategie als Patienten der Rutherford-Klasse 2 (Claudicatio, aber keine kritische Extremitätenischämie nach Belastung) bedürfen.

Methodik

Im Untersuchungszeitraum Juli 2007 bis Dezember 2009 wurden in der angiologischen Gefäßambulanz des Universitätsklinikums Jena 1893 diagnostische Laufbandergometrien durchgeführt. Die Gehstrecken der Patienten, die Absolutwerte der Dopplerdruckwerte sowie die Knöchel-Arm-Indices beider Extremitäten wurden dokumentiert. In dieser retrospektiven Analyse wurden 228 Patienten (456 Extremitäten) in den Rutherford-Klassen 2 und 3 ohne bislang stattgehabte chirurgische oder katheterinterventionelle Therapie ausgewählt. Aus dem Krankenhausinformationssystem wurden die apparativen Untersuchungsergebnisse sowie der klinische Verlauf dieser Patienten über fünf Jahre nach der Erstvorstellung dokumentiert. Die 132 Patienten, für die kein follow-up von 5 Jahren im Krankenhausinformationssystem dokumentiert war, wurden zur Komplettierung der Daten postalisch und telefonisch kontaktiert. In Telefoninterviews wurden die Symptomatik, die Risikofaktoren und die Endpunkte Revaskularisation, Ulcus bzw. Amputation erhoben.

Ergebnisse und Diskussion

Extremitäten in der Rutherford-Klasse 3 zum Zeitpunkt der initialen Vorstellung waren in den nächsten fünf Jahren einem höheren Risiko zur Entwicklung von Ulcerationen ausgesetzt als Extremitäten in der Rutherford-Klasse 2. Eine Strategie der frühzeitigen Revaskularisation senkte das Risiko für klinische Ereignisse: In den revaskularisierten Extremitäten traten im Beobachtungszeitraum seltener Ulcerationen auf. Aus der Analyse der Verlaufsmessungen des ABI und der Gehstrecke im Belastungstest ließen sich in unserem Studiendesign keine prognostisch relevanten Korrelationen zu den klinischen Ereignissen finden.

Schlussfolgerungen

Die Unterscheidung in die Rutherford-Klassen 2 und 3 hat eine klinische Relevanz. Werden diese Ergebnisse in prospektiven multizentrischen Studien bestätigt, dann sollte auch für die Extremitäten in der Rutherford-Klasse 3 eine frühzeitige Revaskularisationsstrategie empfohlen werden.

4 Einleitung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit kommt in der Bundesrepublik Deutschland mit einer hohen Prävalenz vor (Malyar et al. 2013) und wird oft erst in späteren Stadien diagnostiziert (Hirsch et al. 2001).

Die prognostische Relevanz dieser Erkrankung, zum einen als Markererkrankung für die koronare Herzkrankheit und die zerebrovaskuläre Erkrankung, zum anderen hinsichtlich der Gefährdung der Extremitäten wird häufig nicht in der ganzen Tragweite wahrgenommen und dementsprechend nicht konsequent therapiert (Reinecke et al. 2015). Die hier vorgestellte Arbeit beschäftigt sich mit dieser Problematik und stellt die Frage: Kann anhand der im Rahmen der Diagnostik erhobenen Dopplerdruckwerte der Knöchelarterien (DoDru) nach Belastung die Prognose der betroffenen unteren Extremitäten abgeschätzt werden?

4.1 Definition der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Der Begriff periphere arterielle Verschlusskrankheit beschreibt Stenosen oder Verschlüsse der distalen Aorta, der Becken- oder der Beinarterien.

4.2 Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren

4.2.1 Ätiologie

Die führende Ursache der arteriellen Verschlusskrankheit der Extremitäten ist die Atherosklerose (atherosclerosis obliterans) (Gröchening et al. 2009). Nur etwa 5% der pAVK-Fälle sind entzündlicher, genetischer oder traumatischer Genese. (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2015). Im Weiteren wird die arteriosklerotisch bedingte pAVK fokussiert.

4.2.2 Pathogenese

Die Atherosklerose ist eine Systemerkrankung bedingt durch eine chronische Inflammation der arteriellen Gefäßwand. Die progrediente Schädigung des Gefäßendothels durch die arterielle Hypertonie, die Hyperlipidämie, die Hyperglykämie

und das Zigarettenrauchen führt zu einer gesteigerten Gefäßpermeabilität und zu der Ablagerung von Lipoproteinen (Williams und Tabas 1995). Dies führt zu einer Entzündungsreaktion und der Rekrutierung von Monozyten, sowie Lymphozyten und Mastzellen.

Makrophagen, die die abgelagerten Lipoproteine phagozytieren, fördern die Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Gefäßmedia. Es entstehen organisierte Plaques. Rupturierte Plaques triggern die Blutgerinnung und die Thrombusformation. Es kommt zu Gefäßokklusion und zur Ischämie. Dies ist ein chronischer Prozess, und kann letztlich als selbstunterhaltender circulus vitiosus angesehen werden (Andrus et al. 2015, Zimmer 2013).

4.2.3 Risikofaktoren

Die klassischen Risikofaktoren der Atherosklerose und ihrer Manifestationen sind das Rauchen, die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus und die Hyperlipidämie.

Der Einfluss weiterer Risikofaktoren wie die Hyperhomocysteinämie, die Hyperfibrinogenämie oder genetische Faktoren werden diskutiert und in der Literatur unterschiedlich bewertet (Hackam und Anand 2003, Ridker et al. 2001).

4.2.3.1 Nikotinabusus

Rauchen ist ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten einer pAVK. In vielen epidemiologischen Studien behauptet sich das Rauchen konstant als Hauptrisikofaktor der pAVK (Fowler et al. 2002, He et al. 2006). Dabei ist Zigarettenrauchen ein dosisabhängiger Risikofaktor. Die erworbene Dosis wird in Packungsjahren (pack years) angegeben. Packungsjahre sind die durchschnittlich gerauchten Zigarettenpackungen pro Tag multipliziert mit den Raucherjahren (deGruyter 2007).

Die Wertigkeit des Zigarettenrauchens als Risikofaktor für das Auftreten einer pAVK unterstreicht die 2016 veröffentlichte REGICOR-Studie. Ziel der Kohortenstudie war es, aktuelle Daten über die Inzidenz der pAVK und assoziierte Risikofaktoren zu sammeln. Es wurden 5434 Menschen, zwischen 35 und 79 Jahren gescreent (mittleres follow-up 5,7 Jahre). Insgesamt kam es zu 118 neuen Fällen einer pAVK im Beobachtungszeitraum. Neben dem Diabetes mellitus wurde das

Zigarettenrauchen als stärkster Risikofaktor identifiziert (besonders in der Gruppe der über 65-jährigen). Als Schlussfolgerung schlagen die Autoren der Studie ein Screening aller aktiven oder ehemaligen Raucher über 65 Jahren auf das Vorliegen einer pAVK hin vor (Velescu et al. 2016).

In der Edinburgh Artery Study erwies sich das Zigarettenrauchen als ein stärkerer Risikofaktor für das Auftreten einer pAVK als für das einer KHK (Fowkes et al. 1992).

Rauchentwöhnung ist ein Grundpfeiler der konservativen pAVK-Therapie (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2015, European Stroke et al. 2011).

4.2.3.2 Diabetes mellitus

Unabhängig vom Typ ist der Diabetes mellitus besonders häufig mit einer pAVK vergesellschaftet. In dem Patientenkollektiv der prospektiven U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS)- Studie war jede HBA1c Erhöhung um 1% mit einer relativen Risikoerhöhung von 28% für das Auftreten einer manifesten pAVK assoziiert (Adler et al. 2002). Vor allem Patienten mit unbehandeltem Langzeit-Diabetes mellitus sind besonders gefährdet, eine pAVK zu entwickeln (Velescu et al. 2016). Das deutsche DMP-Programm (Disease Management Programm Diabetes mellitus) sieht ambulant jährliche ABI-Messungen für Diabetes-Patienten vor.

4.2.3.3 Arterielle Hypertonie

69,2% der Patienten in den frühen pAVK- Stadien leiden auch an arterieller Hypertonie. So die Ergebnisse der 41882 Patienten umfassenden retrospektiven Studie in deutschen Krankenhäusern von 2007-2009 (Reinecke et al. 2015).

Der Zielblutdruck zur Reduktion der kardiovaskulären Mortalität von pAVK- Patienten liegt bei <140/90 mmHg (Mancia et al. 2013).

4.2.3.4 Hyperlipidämie

Ein hohes Gesamtcholesterin und ein niedriger HDL-Spiegel sind Risikofaktoren der pAVK. Der Quotient aus dem Gesamtcholesterin und HDL scheint den größten Vorhersagewert bei der pAVK- Entstehung zu haben (Ridker et al. 2001).

4.3 Epidemiologie und Bedeutung

Die Prävalenz der pAVK steigt mit höherem Lebensalter an. Entsprechend der demographischen Entwicklung in Deutschland stieg die Fallzahl der Patienten mit einer pAVK in deutschen Krankenhäusern in den Jahren von 2005 bis 2009 um 20,7% an. Dies bedeutet auch ökonomisch eine erhebliche Mehrbelastung für das Gesundheitssystem (Malyar et al. 2013). In Deutschland liegt die kumulative Inzidenz, also das Risiko eines Patienten über 65 Jahren binnen sieben Jahren an einer pAVK zu erkranken, bei 12,9% (Krause et al. 2016).

Die deutsche Heinz Nixdorf Recall Studie hat in den Jahren 2000 bis 2003 die Prävalenz der pAVK unter 4814 Studienteilnehmer zwischen 45-75 Jahren untersucht. Bei 6,4% der teilnehmenden Männer und 5,1% der Frauen fanden sich pathologische ABI-Werte $<0,9$ (Kroger et al. 2006). Unter Patienten mit einem atherosklerotischen Risikoprofil ist die Prävalenz deutlich höher.

In der ELLIPSE-Studie wurden prospektiv 2146 kardiovaskuläre Hochrisikopatienten ohne Symptome einer pAVK einer ABI-Messung in Ruhe unterzogen. Bei 41,1% dieser asymptomatischen Patienten wurde ein ABI $<0,9$ und damit ein pathologischer Wert erhoben und damit eine relevante Arteriosklerose diagnostiziert (Mourad et al. 2009). Auch die US-amerikanische PARTNERS-Studie hat die Prävalenz der pAVK unter 6979 Patienten mit atherosklerotischem Risiko (>70 Jahre oder 50-69 Jahre mit Diabetes mellitus oder Raucheranamnese) untersucht. Bei 29 % (1865 Patienten) dieser Kohorte wurde eine pAVK festgestellt (Hirsch et al. 2001).

Die koronare Herzkrankheit, die zerebrovaskuläre Gefäßerkrankung und die periphere arterielle Verschlusskrankheit bilden eine Krankheitsentität (Duvall und Vorchheimer 2004). Trotzdem bleibt die pAVK im Vergleich häufig unerkannt und untertherapiert.

Auswertungen des "Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH)" Registers, eine internationale prospektive Kohorte von 68236 Patienten mit manifester atherothrombotischer Erkrankung oder mindestens drei Risikofaktoren für eine Arteriosklerose, zeigten, dass Patienten mit manifester atherosklerotischer Erkrankung (pAVK, KHK, CVD) ein hohes 1-Jahres Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfälle und einen kardiovaskulär bedingten Tod haben. Patienten mit einer

manifesten pAVK haben im Vergleich zu Patienten mit einer KHK ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod (Steg et al. 2007).

Diese enorme Bedeutung der pAVK für die Prognose der betroffenen Patienten wird auch in der deutschen, multizentrischen getABI- Studie deutlich. Die prospektive Studie schloss 6880 unselektierte Patienten über 65 Jahre aus deutschen Hausarztpraxen ein. Ein Fünftel dieser Patienten, die sich in ihrer Hausarztpraxis vorstellten, litt an pAVK (12,2% asymptomatisch und 8,7% symptomatisch). Nach fünf Jahren hatten die Patienten der Kohorte mit Kriterien einer pAVK, im Gegensatz zu den Patienten ohne pAVK, doppelt so viele ischämische Schlaganfälle erlitten. Niedrige ABI-Werte korrelierten mit der Häufigkeit von ischämischen Schlaganfällen oder transitorischen ischämischen Attacken (Meves et al. 2010). Doch nicht nur das Risiko für Schlaganfälle, auch das Risiko für kardiovaskuläre Events, wie Herzinfarkte und die Gesamtmortalität, waren in den Patientengruppen mit symptomatischer und asymptomatischer pAVK signifikant erhöht (Diehm et al. 2009).

4.4 Stadieneinteilung der pAVK

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit wird klinisch nach Rutherford oder Fontaine eingeteilt. Für die anatomische Einteilung der Läsionen kann zusätzlich die TASC (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus) verwendet werden.

4.4.1 Fontaine-Klassifikation

Die ältere Stadieneinteilung nach Fontaine (Tabelle 1) erfolgt nach klinischer Symptomatik. Sie ist deswegen auch von ungeübteren Untersuchern einfach zu erheben. Das, die Klassifikation bestimmende, Symptom ist die Claudicatio intermittens, im letzten Stadium die ischämiebedingte Wunde.

Tabelle 1 Stadieneinteilung nach Fontaine

Fontaine-Stadium	Klinisches Bild
I	asymptomatisch
II	Belastungsischämie (Claudicatio intermittens)
II a*	Gehstrecke >200m
II b*	Gehstrecke <200m
III	ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus, Gangrän

(Fontaine et al. 1954) * im Vergleich zur Originalquelle zusätzlich verwendete Kriterien (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2015)

Beschwerdefreie Patienten, das sind unter anderem auch viele Patienten mit einer durchblutungsbedingten oder Diabetes assoziierten peripheren Polyneuropathie, werden in der Fontaine-Klassifikation erst in dem Stadium des Ulcus oder der Gangrän erfasst. In Deutschland wird häufig die klinische Einteilung nach Fontaine verwendet.

4.4.2 Rutherford-Klassifikation

Die Klassifikation nach Rutherford (Tabelle 2), die erstmals 1986 publiziert wurde, ist vor allen Dingen um messbare Parameter ergänzt. Hierdurch lässt sich die chronische Verschlusskrankheit des Beines unabhängig von der Sensibilität der Patienten objektivieren und durch hämodynamische Kriterien einteilen. Die Standardisierung der Belastung nach Geschwindigkeit und Steigung sowie die Dopplerdruckmessungen in Ruhe und nach Belastung sind konkreter und weniger fehleranfällig als die Einteilung nach Gehstrecken und klinischer Symptomatik unter Alltagsbedingungen, wie sie in der Fontaine-Klassifikation verwendet werden.

Tabelle 2 Rutherford -Klassifikation

Rutherford-Klassifikation	Klinisches Bild	Objektive Kriterien
0	Asymptomatisch- keine hämodynamisch signifikante Verschlusskrankheit	Normaler Laufbandbelastungstest oder Hyperämie-Test
1	Geringe Claudicatio intermittens	Patient kann Laufbandbelastungstest beenden; DoDru nach Belastung: >50 mmHg, aber mindestens 20 mmHg niedriger als Ruhewerte
2	Mäßige Claudicatio intermittens	zwischen Rutherford-Klasse 1 und 3
3	Schwere Claudicatio intermittens	Beendigung des Laufbandtests nicht möglich UND DoDru nach Belastung: <50 mmHg *ABI nach Belastung <0,5
4	Ischämische Ruheschmerzen	DoDru in Ruhe <40 mmHg, kritische Ischämie in Ruhe und/oder GZD < 30 mmHg bzw. schwach pulsatile oder flache GZO
5	Begrenzter Gewebsverlust. Nichtheilende Ulcerationen, fokale Gangrän mit diffuser Ischämie des Fußes	DoDru < 60 mmHg und/oder GZD < 40 mmHg; bzw. schwach pulsatile oder flache GZO
6	Weitreichender Gewebsverlust, über das metatarsale Niveau reichend. Der Fuß ist nicht länger zu erhalten.	

DoDru: Dopplerdruck der Knöchelarterien, GZD: Dopplerdruck der Großzehenarterien, GZO: Oszillographie der Großzehen; Laufbandbelastung: Fünf Minuten bei 12° Steigung, 3.2 km/h (entspr. 2 mph). (Rutherford et al. 1997)

***in der vorgestellten Erhebung, im Vergleich zur Originalquelle zusätzlich verwendetes Kriterium zur Definition der kritischen Belastungsischämie.**

Der Gebrauch der Rutherford-Klassifikation (Tabelle 2) hat sich international wissenschaftlich durchgesetzt (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2015).

Im klinischen Sprachgebrauch und in der wissenschaftlichen Literatur werden die klinischen Stadien Rutherford 1-3 häufig unter den Begriff "Claudicatio intermittens", die Stadien Rutherford 4-6 unter dem Begriff "kritische Extremitätenischämie" (CLI) zusammengefasst.

Hierbei wird die pAVK bei der ersten Patientengruppe als eine den Lebensstil limitierende, aber den Patienten nicht bedrohende Erkrankung gesehen. Der Begriff kritische Ischämie bedeutet hingegen eine schwerere Erkrankung mit der impliziten Gefahr des Extremitätenverlustes. Ohne eindeutige Zuordnung zu dieser Klassifikation, sozusagen als Zwischenglied, findet sich die Gruppe der Patienten in der Rutherford-Klasse 3. Dies sind symptomatische Patienten mit einer die Gehstrecke limitierenden Claudicatio und zusätzlich einer, nach der Belastung gemessenen, kritischen Ischämie der Extremität.

Diese Arbeit beschreibt in einer retrospektiven Analyse die klinischen Verläufe und die Verläufe der Messwerte von Patienten in der Rutherford-Klasse 3 im Langzeitverlauf und versucht eine klinische Wertung dieser Zwischengruppe.

Rutherford nutzte ausschließlich absolute Knöcheldruckwerte. Wie auch schon in mehreren Studien zu der kritischen Extremitätenischämie wurde im Rahmen dieser Studie neben den Absolutwerten auch ein Grenzwert des ABI von $<0,5$ für die Einteilung einer kritischen Ischämie nach Belastung herangezogen.

4.5 Diagnose der pAVK

Die Diagnostik der pAVK umfasst eine gezielte Anamnese und strukturierte körperliche Untersuchung mit Beurteilung der Hautqualität, Auskultation und Palpation der Fußpulse, die Ratschow-Lagerungsprobe, die Bildgebung mittels farbkodierter Duplexsonographie, digitaler Subtraktionsangiographie (DSA), MR-Angiographie oder CT-Angiographie und eventuell ergänzend die Oszillographie.

Im Rahmen dieser Arbeit wird vor allem auf den Stellenwert des ABIs und der Laufbandergometrie fokussiert. Mit diesen Messmethoden erfolgte die Auswahl und die Gruppeneinteilung unseres Patientenkollektives.

4.5.1 Ankle-brachial-Index

Die ABI-Messung ist der primäre nicht-invasive Test zur Diagnose der pAVK. Der ABI ist der Quotient aus Knöchelarteriendruck zu Armarteriendruck. Die Bestimmung des ABI-Wertes ist im Material- und Methodenteil beschrieben. Üblicherweise wird nur das Unterschenkelgefäß mit dem höheren Druck zur Bildung des ABIs genutzt (European Stroke et al. 2011). Die zum Zeitpunkt des Schreibens dieser Arbeit aktuelle S3-Leitlinie der DGA schlägt hingegen die Verwendung des niedrigeren Knöchelarteriendruckes zur Diagnosestellung einer pAVK vor (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2015). Die Leitlinie bezieht sich auf die Ergebnisse der Untersuchungen von Espinola-Klein et al. und Schröder et al. Diese empfehlen, den niedrigeren Knöcheldruck zu nutzen, da dieser sensitiver sei, um eine pAVK frühzeitig zu entdecken (Espinola-Klein et al. 2008, Schroder et al. 2006). In Jena werden sowohl der niedrigere als auch der höhere ABI gebildet und festgehalten.

Die Normwerte des ABI liegen zwischen 0,9 und 1,3. Gefäße von älteren Patienten oder von Patienten, die an Diabetes mellitus oder einer chronischen Niereninsuffizienz leiden, können kalzifizieren und/oder fibrosieren. Dies kann dazu führen, dass diese peripheren Gefäße nicht mehr durch die Blutdruckmanschette komprimierbar sind und falsch hohe Blutdruckwerte gemessen werden. Ein ABI $>1,3$ kann Hinweis auf diese sogenannte Mediasklerose sein.

Ein ABI-Schwellenwert von $<0,9$ definiert eine pAVK. Patienten mit einem ABI von $<0,9$ haben gegenüber Patienten mit einem ABI $>0,9$ eine höhere Mortalität und ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auch wenn sie asymptomatisch sind (Diehm et al. 2006, Diehm et al. 2009).

Rutherford definiert die kritische Ischämie durch einen Knöchelarteriendruck kleiner 50 mmHg. Dies ist der Grenzwert einer ausreichenden Sauerstoffversorgung des intakten Gewebes der distalen unteren Extremität.

Das Blut kann über 50mmHG mit einem ausreichend hohen Druck in die Kapillaren gepresst werden, sodass die Flüssigkeit mitsamt den gelösten Bestandteilen auch in das Gewebe austreten und somit eine Flüssigkeits- und Nährstoffbewegung im Gewebe stattfinden kann. Dies ist die Grundlage eines regelgerechten Stoffwechsels.

Bei einem niedrigeren Perfusionsdruck findet dieser Flüssigkeits-Fluss im Gewebe nicht mehr statt. Stattdessen kommt es zur Stase. Der Gewebedruck (allein durch das herabhängende Bein, bei den meisten Menschen mindestens ein Meter unter dem Herzen) ist größer als der Perfusionsdruck. Bei einem so niedrigen Druck ist die periphere Durchblutung nicht mehr gewährleistet, und die Wundheilung nach Bagatellverletzungen, Operationen oder Frakturen gestört.

Ist es erst einmal zu einer Wunde mit der Notwendigkeit der Gewebsreparatur und evtl. sogar schon mit Bakterieneintrag gekommen, dann wird ein Perfusionsdruck von 70 mmHg benötigt, um einen ausreichenden Austausch der Substanzen zu gewährleisten, die nötig sind, um eine Wundheilung zu erreichen.

Ein ABI-Wert $< 0,5$ ist Zeichen der kritischen Ischämie und einer amputationsgefährdeten Extremität. Tabelle 3 zeigt zusammengefasst die ABI-Kriterien zur Abschätzung des pAVK- Schweregrads.

Tabelle 3 ABI- Kategorien zur Abschätzung des pAVK- Schweregrads aus S3 Leitlinie der DGA 2015

ABI-Wert	Schweregrad der pAVK
$>1,3$	falsch hohe Werte (Verdacht auf Mediasklerose)
$>0,9$	Normalbefund
$0,75-0,9$	leichte pAVK
$0,5-0,75$	mittelschwere pAVK
$<0,5$	schwere pAVK (kritische Ischämie)

4.5.2 Laufbandergometrie

Der genaue Ablauf der Laufbandergometrie in der Gefäßambulanz der Universitätsklinik Jena ist im Material- und Methodenteil der Arbeit beschrieben.

Eine ABI-Messung nach Belastung zeigt eine höhere Sensitivität für die Entdeckung der pAVK. Symptomatische Patienten mit einem normalen ABI in Ruhe sollten zusätzlich nach Belastung untersucht werden (Stein et al. 2006).

4.6 Therapie der pAVK

Die Ziele der pAVK-Therapie hängen von der klinischen Symptomatik und dem Stadium der Erkrankung ab. Generell gilt es Ulcera, Amputationen und kardio- sowie zerebrovaskuläre Zwischenfälle zu verhindern.

4.6.1 Claudicatio intermittens Patienten

Bei Patienten im Stadium der Claudicatio intermittens wird häufig nur eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos angestrebt. Die pAVK wird in diesem frühen Stadium eher als atherosklerotische Markererkrankung gesehen. Die Sekundärprophylaxe der Arteriosklerose steht im Vordergrund, ebenso die Risikoabschätzung für kardiovaskuläre Ereignisse. Als Therapie wird vor allem eine Kontrolle der atherosklerotischen Risikofaktoren empfohlen. Den größten Stellenwert hat dabei der Rauchstopp. Zusätzlich werden ein strukturiertes Bewegungstraining und eine leitliniengerechte Pharmakotherapie verordnet. Ist eine Revaskularisation indiziert, sollte diese nach Möglichkeit immer zuerst endovaskulär erfolgen, siehe auch Tabelle 4. Diese "endovascular first" Strategie ist Konsens führender Expertengruppen (European Stroke et al. 2011, Olin et al. 2016, Rooke et al. 2013).

Ob die endovaskuläre Therapie gegenüber aktiver Bewegungstherapie in den Claudicatio intermittens Stadien einen echten Vorteil für die Patienten bedeutet, ist Gegenstand vieler Studien.

Eine niederländische Studie untersuchte randomisiert die Effektivität der endovaskulären Revaskularisierung von iliakalen oder femoropoplitealen Stenosen im Vergleich zu sportlicher Aktivität unter Aufsicht bei Patienten in Rutherford-Stadien 1-3. Ausgewertet wurde nach klinischer Verbesserung (Verbesserung des RF-Stadiums nach Intervention, Symptomatik), funktionelle Verbesserung (gemessen an ABI, maximaler Gehstrecke und maximaler schmerzfreier Gehstrecke) und die Lebensqualität (ausgewertet nach zwei Fragebögen, dem SF-36 Test und dem "Vascular Quality of Life Questionnaire"). Nach 6 und 12 Monaten ergab sich folgendes Bild: Beide Methoden zeigten signifikante Verbesserung der Lebensqualität und eine funktionelle Verbesserung. Die Gehstrecken und die ABIs verbesserten sich in beiden Gruppen. Patienten nach einem endovaskulären Eingriff zeigten

eine schnellere klinische Verbesserung, also vor allem eine schnelle Symptomlinderung. Nach einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten waren die Ergebnisse aber mit denen der Trainingsgruppe vergleichbar (Spronk et al. 2009).

Die CLEVER- Studie zeigte 2015 vergleichbare Langzeitergebnisse. Die randomisierte, multizentrische Studie, schloss zwischen 2007 und 2011 119 Patienten (79 davon mit Langzeit follow-up von 18 Monaten) mit aortoiliakalen Stenosen ein. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen mit interventioneller Revaskularisierung und angeleiteter sportlicher Aktivität, allerdings zeigten beide Gruppen bessere Ergebnisse als Patienten, die nur eine medikamentöse Therapie erhielten. Nach 18 Monaten verbesserte sich die maximale Gehzeit der Patienten unter optimaler Medikamenteneinstellung nur um 0.2 ± 2.1 Minuten, für Patienten nach EVR plus optimaler Medikamenteneinstellung um 3.2 ± 4.7 Minuten und für Patienten unter Trainingstherapie plus Medikamenteneinstellung um 5.0 ± 5.4 Minuten. Die Zeit bis zum Einsetzen der Claudicatio konnte unter Medikamenteneinstellung allein um etwa eine Minute verlängert werden und unter endovaskulärer Revaskularisation, sowie Trainingstherapie um etwa 3 Minuten. Hinsichtlich der Lebensqualität (gemessen an drei verschiedenen Fragebögen) schnitten Patienten nach EVR etwas besser ab als die beiden Vergleichsgruppen (Murphy et al. 2015).

Die Indikation zur Revaskularisation stellt sich im klinischen Alltag insbesondere durch den Leidensdruck des Patienten, durch seine Limitation unter Alltagsbelastungen, häufig auch unter Arbeitsbedingungen. In vielen Fällen wird das Entscheidungspendel auch zu der endovaskulären Therapie schlagen, weil hier schneller Verbesserungen der Belastbarkeit zu erzielen sind als in einem strukturierten Trainingsprogramm. Im Rahmen der Revaskularisationsmaßnahmen sollte aber auch dann eine Limitation in der funktionellen Besserung der Perfusion mit Symptomlinderung liegen. Das Ziel der Intervention liegt nicht in einer kompletten Revaskularisation.

4.6.2 Patienten mit kritischer Ischämie

Erst im Stadium der kritischen Ischämie, also meist mit dem Auftreten des ersten Ulcus, wird viel konsequenter therapiert (siehe auch Abbildung 2). Hier wird eine

komplette Revaskularisation angestrebt. In gleicher Wertigkeit erfolgen katheterinterventionelle und operative Maßnahmen, teilweise sequentiell, teilweise in gleicher Sitzung als Hybrid-Eingriffe. Es erfolgen engmaschige Kontrollen und Redo-Interventionen bei nicht ausreichendem klinischen Erfolg (European Stroke et al. 2011).

Die folgenden Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen das empfohlene stadiengerechte Management der pAVK aus der zur Zeit der Niederschrift dieser Arbeit aktuellen Leitlinie der ESC.

Abbildung 1 Leitlinie zur Therapie der Claudicatio intermittens (European Stroke et al. 2011)

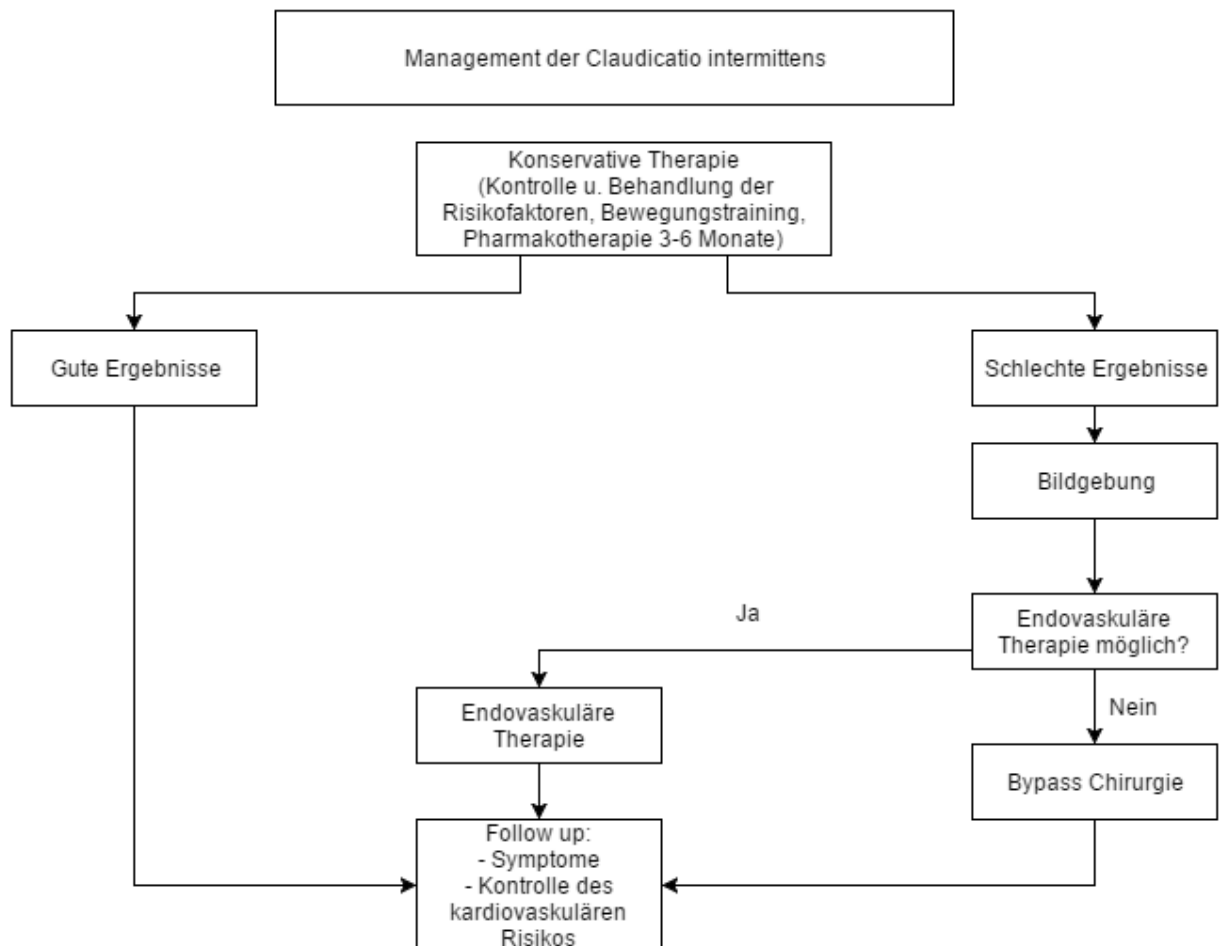
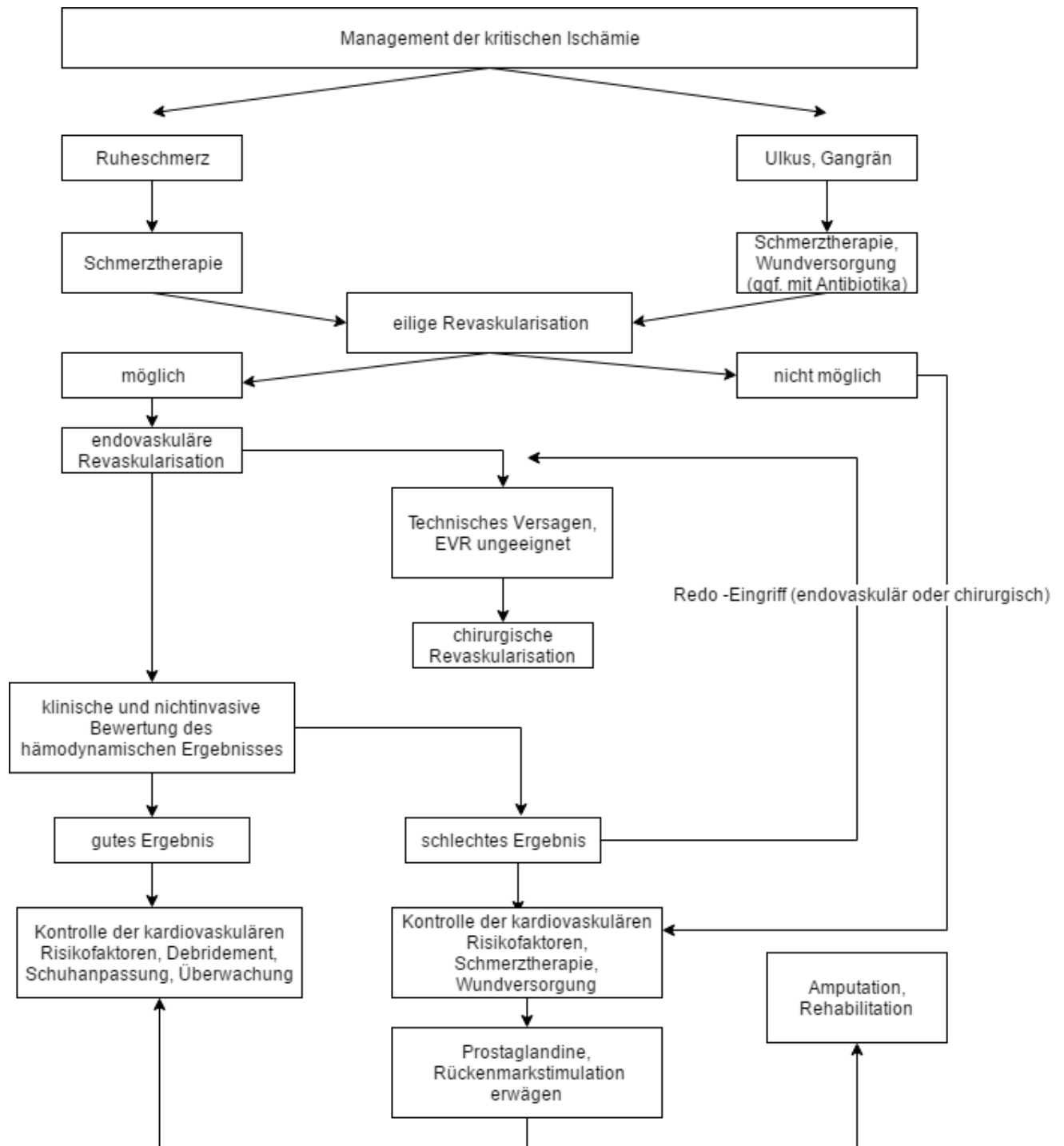


Abbildung 2 Leitlinie zur Therapie der kritischen Ischämie (European Stroke et al. 2011)



Die Empfehlungen zur endovaskulären Therapie als zu bevorzugender Methode werden nach neueren Daten inzwischen im klinischen Alltag größtenteils umgesetzt: So zeigt sich in einer Auswertung von Daten einer großen deutschen Krankenkasse für die Jahre von 2005 bis 2009 ein Anstieg der endovaskulären Revaskularisationen in den Krankenhäusern um 46% (Malyar et al. 2013). Ergebnisse der gleichen Arbeitsgruppe bezüglich der Versorgungsrealität der Patienten mit kritischer Extremitätenischämie zeigen allerdings ein anderes Bild: Hier wird der Erkrankung der Arterien im diagnostischen Pfad noch keine ausreichende Beachtung geschenkt. In einer 2015 veröffentlichten retrospektiven Kohortenstudie aus Daten deutscher Krankenkassen, die 41882 Patienten umfasste, davon 20685 Patienten in den Rutherford Klassen 4-6, wurde beschrieben, dass Patienten mit kritischer Ischämie (RF 4-6) in der aktuellen Versorgungssituation in Deutschland häufig untertherapiert sind: Von 4298 amputierten Patienten mit pAVK im Stadium RF 4-6 haben 37% weder während der aktuellen Hospitalisierung noch zwei Jahre davor eine Angiographie oder eine Revaskularisation erhalten (Reinecke et al. 2015).

Während also aktuell noch Bedarf daran besteht, die aktuellen Therapieempfehlungen in die Behandlungsrealität umzusetzen, muss man andererseits die strikte Einteilung der Patienten in eine Patientengruppe mit guter Prognose und andererseits in eine Gruppe mit einer akuten Gefährdung der Extremität in Frage stellen. Der Erkrankungsprozess einer progredienten Arteriosklerose kann wahrscheinlich nicht gut durch eine solche Dichotomie der Behandlungsstrategien abgebildet werden. Die Patienten der Gruppe 3 werden als in ihrer klinischen Präsentation Claudicatio-Patienten beschrieben, nach den Messwerten aber schon dem Spektrum der kritischen Ischämie zugeordnet, wenn auch nur nach Belastung. Es ist zu fragen, ob bei den Patienten in der Rutherford-Klasse 3 nicht schon die Gefährdung der Extremität in den Fokus der therapeutischen Bemühungen rücken und dementsprechend umfangreichere oder früher indizierte Interventionen erfolgen sollten.

Diese Fragestellung ist Thema der vorliegenden Arbeit.

4.6.3 Therapiestrategie in Jena

In der Angiologie des Uniklinikums Jena hatte im Zeitraum von 2007 bis 2009 ein Strategiewechsel im Umgang mit Rutherford 3 Patienten stattgefunden. Dem Rutherford-Stadium 3, der „kritischen Ischämie nach Belastung“, von Rutherford selbst als "schwere Claudicatio intermittens" bezeichnet, wurde ein besonderer Stellenwert beigemessen: Es wurde eine frühere Revaskularisation angestrebt. Ob ein Patient hierbei dem eher abwartenden Ansatz oder der aggressiveren Therapiestrategie zugeordnet wurde, hing, bei wechselnder Besetzung der Ambulanz, letztlich eher vom Zufall ab. In dieser Übergangszeit wurden beide Strategien parallel verfolgt.

5 Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit ist es herauszuarbeiten,

1. ob diese unterschiedlichen Therapiestrategien eine prognostische Relevanz hinsichtlich der Entwicklung einer Ulceration oder der Notwendigkeit einer Amputation haben.
2. ob die Differenzierung in die Klassen der pAVK Rutherford 2 und Rutherford 3 hinsichtlich des klinischen Verlaufes eine Relevanz hat. Lassen sich Handlungsanweisungen hinsichtlich der Indikationsstellung zu einer endovaskulären Revaskularisation ableiten?
3. ob Verlaufsmessungen des ABIs und Gehstrecken verlässliche Marker hinsichtlich des Fortschreitens der pAVK, der Entstehung eines Ulcus / einer Gangrän bzw. dem Ereignis einer Amputation sind?

6 Methodik

6.1 Datenerhebung

Im Untersuchungszeitraum Juli 2007 bis Dezember 2009 wurden in der angiologischen Gefäßambulanz des Universitätsklinikums Jena 1893 diagnostische Laufbandergometrien durchgeführt. Die Gehstrecken der Patienten, die Absolutwerte der Dopplerdruckwerte und die Knöchel- Arm- Indices beider Extremitäten wurden dokumentiert.

In dieser retrospektiven Analyse der Patienten wurden Extremitäten der Rutherford-Kategorie 2 und 3 ohne bislang stattgehabte chirurgische oder katheterinterventionelle Therapie hinsichtlich des Auftretens von Ulcerationen oder Amputationen nachuntersucht.

Nach Anwendung dieser Kriterien wurden die Ergebnisse der Laufbandergometrien von 228 Patienten (456 Extremitäten) über das SAP System eingesehen und der weitere Verlauf der Krankengeschichte, erneute Laufbanduntersuchungen, das Auftreten von Komplikationen, Risikofaktoren und schließlich auch Todesfälle in eine Datenbank übertragen. Es wurde ein Beobachtungszeitraum von mindestens 5 Jahren angestrebt, den 96 der 228 Patienten erfüllten. Für 132 (57,9%) Patienten war kein follow-up von 5 Jahren im Krankenhausinformationssystem gespeichert. Von August 2014 bis Februar 2015 (5-7 Jahre nach Erstvorstellung) wurden diese 132 Patienten zur Komplettierung der Daten persönlich angeschrieben und telefonisch kontaktiert. Es wurde ein Telefoninterview bezüglich der Symptomatik, der Endpunkte Revaskularisation, Ulcus, Amputation und den vorhandenen Risikofaktoren geführt (siehe Tabelle 10 im Anhang). Zusätzlich wurden die Patienten eingeladen, sich zur erneuten Laufbandergometrie und Untersuchung durch einen Angiologen in unserer Gefäßambulanz vorzustellen. 37 Patienten konnten weder postalisch noch telefonisch kontaktiert werden, hatten also einen kürzeren Nachbeobachtungszeitraum. Sie konnten in die Überlebenszeitanalysen nach Kaplan- Meyer eingeschlossen werden, da sich in dieser Methode Gruppen mit unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten vergleichen lassen. Im

direkten Vergleich von Ereignissen (zum Beispiel Majoramputationen) wurden diese Patienten ausgeschlossen.

Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum lag bei 52,5 Monaten (SD 30,8 Monate).

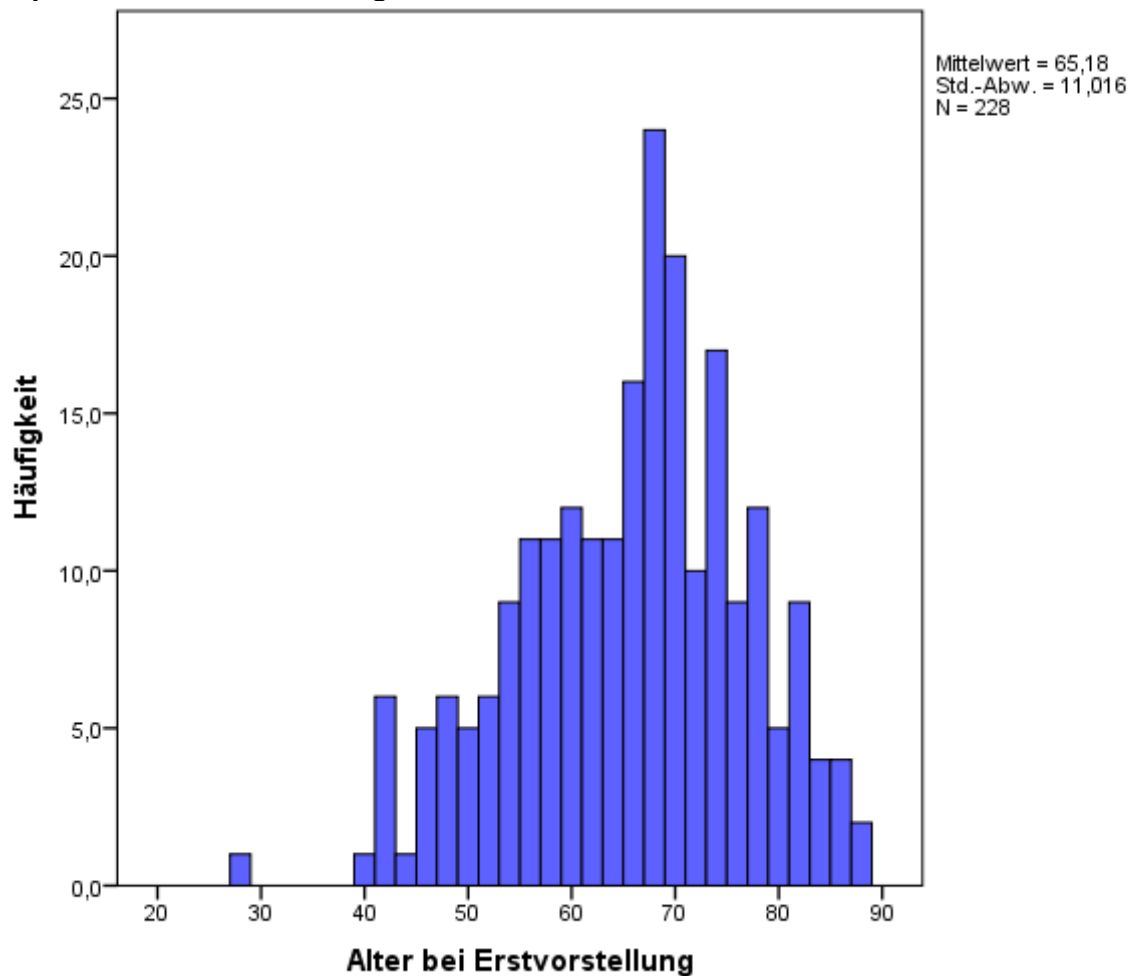
6.2 Votum der Ethikkommission

Die Studie wurde der Ethikkommission des Universitätsklinikums Jena mit der Bearbeitungsnummer 4183-08/14 vorgetragen; sie wurde positiv beurteilt (siehe Anhang).

6.3 Patienten

Die Studienpopulation umfasst 228 Patienten (166 Männer, 62 Frauen) im Alter von 28 bis 88 Jahren). 72,8 % der Patienten sind männlichen, 27,2% weiblichen Geschlechts. Das Alter der Patienten bei Erstvorstellung lag bei einem Mittelwert von $65,2 \pm 11,0$ Jahren (Median \pm SD: $67,0 \pm 11,0$ Jahre). Abbildung 3 zeigt die Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung.

Abbildung 3 Altersverteilung der in die Analyse eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung



6.4 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

6.4.1 Überlebenszeitanalysen

Ein Großteil der Auswertung erfolgte durch Überlebensfunktionen nach der "Kaplan-Meier-Methode". Mittels Überlebenszeitanalysen lässt sich die Zeit zwischen einem Ausgangspunkt und dem Eintreten eines bestimmten Ereignisses bestimmen. Dies ist mit der Kaplan-Meier Methode auch dann möglich, wenn sich die Beobachtungszeiträume der Patienten unterscheiden. (Ziegler et al. 2007b, Kaplan und Meier 1958)

6.4.2 Log-Rank Test

Der Log-Rank Test ermöglicht es, Gruppenvergleiche in Überlebenszeitanalysen vorzunehmen. Signifikante Unterschiede der Vergleichsgruppen in Hinblick auf das Eintreten eines Ereignisses lassen sich durch den nicht-parametrischen Test berechnen. (Ziegler et al. 2007a)

6.4.3 Gruppenvergleiche

Für den Vergleich zwischen binären oder kategorialen Parametern wird der exakte Test nach Fischer angewandt. Metrische Parameter werden mittels T-Test für unabhängige Stichproben ausgewertet.

Mittelwerte werden \pm einfacher Standardabweichung dargestellt.

6.5 Ablauf der Laufbandergometrie

Materialien:

Ultraschall-Doppler- Gerät: "Parks" Dual-Frequenz Bidirektional Doppler Model 909

Bleistift-Sonde, 10 cm lang, 1 cm Durchmesser, 9 MHz

Blutdruckmanschette

Manometer

Ultraschallkontaktgel

Laufbandergometer: "Carefusion" Typ LE200CE

Die Patientenidentität wird abgeglichen, und es wird eine zielführende Anamnese nach, die Messung beeinflussenden, Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus erhoben. Der Ablauf der Untersuchung wird dem Patienten erklärt.

Teil 1: Messung der Dopplerdrücke in Ruhe

Die Messung erfolgt am liegenden Patienten, um eine Änderung des hydrostatischen Druckes zu vermeiden. Es werden die Drücke der Arteria brachialis, der

Arteria tibialis posterior und der Arteria dorsalis pedis erfasst. Begonnen wird an der oberen Extremität mit der Messung der Arteria brachialis. Nach dem Verfahren von Riva Roci wird die Manschette am distalen Oberarm angelegt. Nun wird bei eingeschaltetem Dopplergerät die Stiftsonde mit einer ausreichenden Menge Kontaktgel über ein Gefäß gesetzt und durch Veränderung der Lautstärke oder der Sondenposition ein optimales Geräusch eingestellt. Die Blutdruckmanschette wird aufgeblasen, ohne dass die Sondenposition verändert wird. Ist in der Manschette genügend Druck, verschwindet das Dopplergeräusch. Dieser suprasystolische Druck wird langsam abgelassen, und man erhält bei Wiederfließen des Blutes ein Dopplergeräusch. Auf dem Manometer wird mit dem 1. Dopplerton der systolische Druck der Arteria brachialis in mmHg abgelesen. Dieses Verfahren wird nun sinn gemäß für die Arteria brachialis der Gegenseite und der Aa. tibiales posteriores et dorsalis pedis wiederholt. Bei Seitendifferenz der oberen Extremität wird nur der höhere Dopplerdruckwert verwendet.

Aus den so ermittelten Druckwerten kann nun der ABI, der Knöchel-Arm-Index für beide Seiten, in Ruhe erfasst werden. Er bildet sich aus dem Quotienten aus Blutdruck der unteren Extremität durch den Druck der oberen Extremität. In Jena werden sowohl der niedrigere als auch der höhere ABI (höchster und niedrigster Knöchelarteriendruck) gebildet und festgehalten.

Teil 2: Laufbandergometrie

Nach umfangreichen Sicherheitshinweisen wird nun der Laufbandtest begonnen. Das Laufbandergometer "Carefusion" vom Typ LE200CE wird auf eine 12% Steigung eingestellt. Bei 3,2 km/h erfolgt die Gehstreckenbestimmung. Die Geschwindigkeit kann ggf. auf 1,5 km/h reduziert werden falls es dem Patienten nicht anders möglich ist. Notiert werden die Endpunkte

S1= Gehstreckenweite bis zum Einsetzen des Schmerzes

S2= Gehstreckenweite bis zum Abbruch wegen Schmerzen.

Nach 300 m Gehstrecke (5 Minuten) ist der Test beendet.

Teil 3: Messung der Dopplerdrücke nach Belastung

In liegender Position werden die Dopplerdrücke erneut - wie in Teil 1 beschrieben - ermittelt. Es wird nur über der Arteria brachialis erneut gemessen, über der in der Ruhemessung der höhere systolische Druck gemessen worden war.

Aus diesen ermittelten Druckwerten wird der ABI nach Belastung gebildet. Alle Ergebnisse werden wie im Anhang (Tabelle 9) dargestellt dokumentiert.

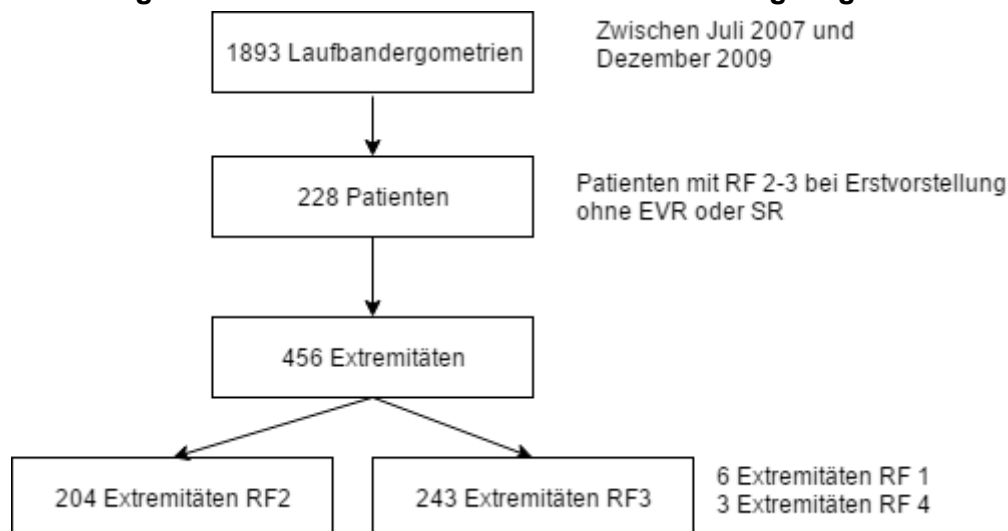
Die Laufbandergometrie wurde bei den meisten Patienten im Laufe des nachbeobachteten Zeitraums mehrmals durchgeführt (meist im jährlichen Abstand). Unmittelbar nach endovaskulären Revaskularisationen wurden nur Dopplerdruckmessungen in Ruhe durchgeführt. In der Abbildung 15-26 sind die Verlaufsmessungen der Gehstrecken und der ABIs in Boxplots dargestellt. Um die Ergebnisse zu veranschaulichen, wurden die Messungen in "Zeit in Jahren nach Erstvorstellung" zusammengefasst. Jede Verlaufsmessung bis 12 Monate nach Erstvorstellung ist in den Boxplot für Jahr 1 eingeflossen und so weiter.

7 Ergebnisse

7.1 Verteilung der Rutherford-Stadien

Zwischen Juli 2007 und Dezember 2009 sind in der Gefäßambulanz des Universitätsklinikums Jena 1893 Laufbandergometrien durchgeführt worden. Diese wurden ausgewertet. Patienten mit einer oder zwei Extremitäten im Rutherford-Stadium 2 oder 3, die zur ersten Untersuchung noch keine Intervention oder Operation hatten, wurden in die Untersuchung eingeschlossen (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4 Gescreente und letztlich in die Auswertung eingeschlossene Patienten



EVR= endovaskuläre Revaskularisation; SR= chirurgische Revaskularisation; RF= Rutherford- Stadium

Es wurden 204 Extremitäten im Rutherford-Stadium 2 und 243 Extremitäten im Rutherford-Stadium 3 eingeschlossen. Die 9 Extremitäten im Rutherford-Stadium 1 und 4 wurden in den Untersuchungen zur Therapie und dem Auftreten von Ereignissen nicht betrachtet.

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Rutherford-Stadien der untersuchten Extremitäten.

Tabelle 4 Häufigkeit der Rutherford- Stadien nach Extremitäten

	Häufigkeit	Prozent
Rutherford 1	6	1,3
Rutherford 2	204	44,7
Rutherford 3	243	53,3
Rutherford 4	3	0,7
Gesamt	456	100,0

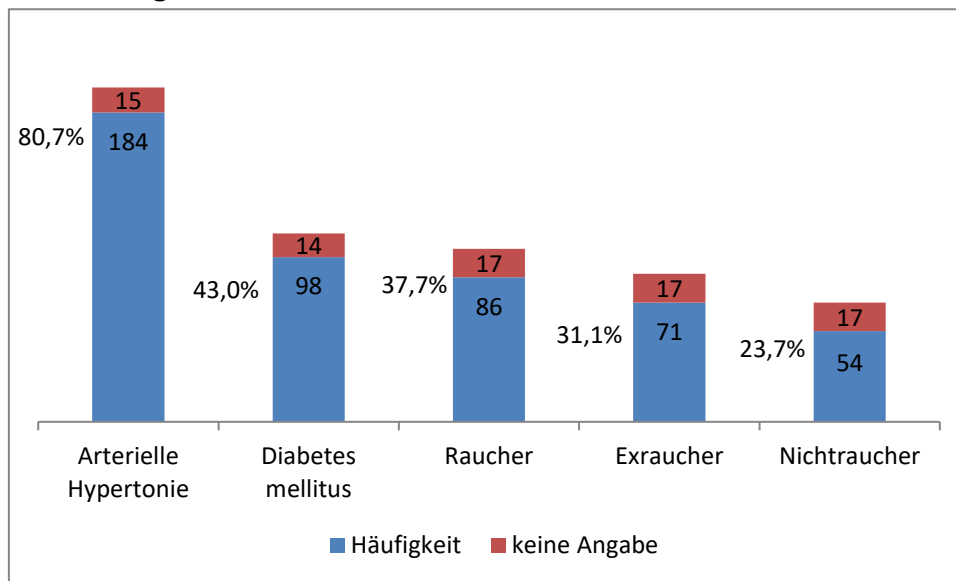
Das Rutherford-Stadium 3 ist mit 53%, etwas häufiger vertreten als das Rutherford Stadium 2 (45%).

7.2 Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

Bei der Erhebung der Patientendaten wurden die Hauptrisikofaktoren, nämlich arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und der Nikotinkonsum der 228 Patienten miterfasst. Der Risikofaktor Hyperlipidämie konnte nicht erhoben werden, da zur Erstvorstellung keine Bestimmung der Blutfette erfolgte.

In Abbildung 5 sind die erhobenen Risikofaktoren dargestellt. Etwa 81% der Patienten litten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung unter arterieller Hypertonie, und 43% der Patienten hatten einen manifesten Diabetes mellitus.

Abbildung 5 Häufigkeit der erhobenen Risikofaktoren der in die Analyse eingeschlossenen 228 Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in Absolutzahlen und Prozentangaben



Insgesamt gaben 157 Patienten einen ehemaligen oder aktuellen Nikotinkonsum an, davon 134 Patienten mit einer Angabe zu den erworbenen Packungsjahren. Die Angaben reichten von 1 bis 120 Jahren, bei einem Mittelwert von $34,2 \pm 19,8$ Jahren.

Wie die atherosklerotischen Risikofaktoren in den Rutherford-Stadien 2 und 3 verteilt sind, zeigt Tabelle 5 vergleichend.

Tabelle 5 Erhobene Risikofaktoren von 225 Patienten im Rutherford-Stadium 2 oder 3 im Vergleich (zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in Absolutzahlen)

Risikofaktoren	Rutherford 2 (n=50)	Rutherford 3 (n=175)	p-Wert
Arterielle Hypertonie (n)	41 k.A. 4	140 k.A. 11	0,633
Diabetes mellitus (n)	27 k.A. 3	69 k.A. 11	0,069
Nikotinkonsum			
aktueller Raucher (n)	20 k.A. 4	65 k.A. 12	0,735
Exraucher (n)	11 k.A. 4	60 k.A. 12	0,115
Nichtraucher (n)	15 k.A. 4	38 k.A. 12	0,249
Packungsjahre (MW±SD)	36,3±24,6	33,7±18,7	0,553

k.A.= keine Angabe

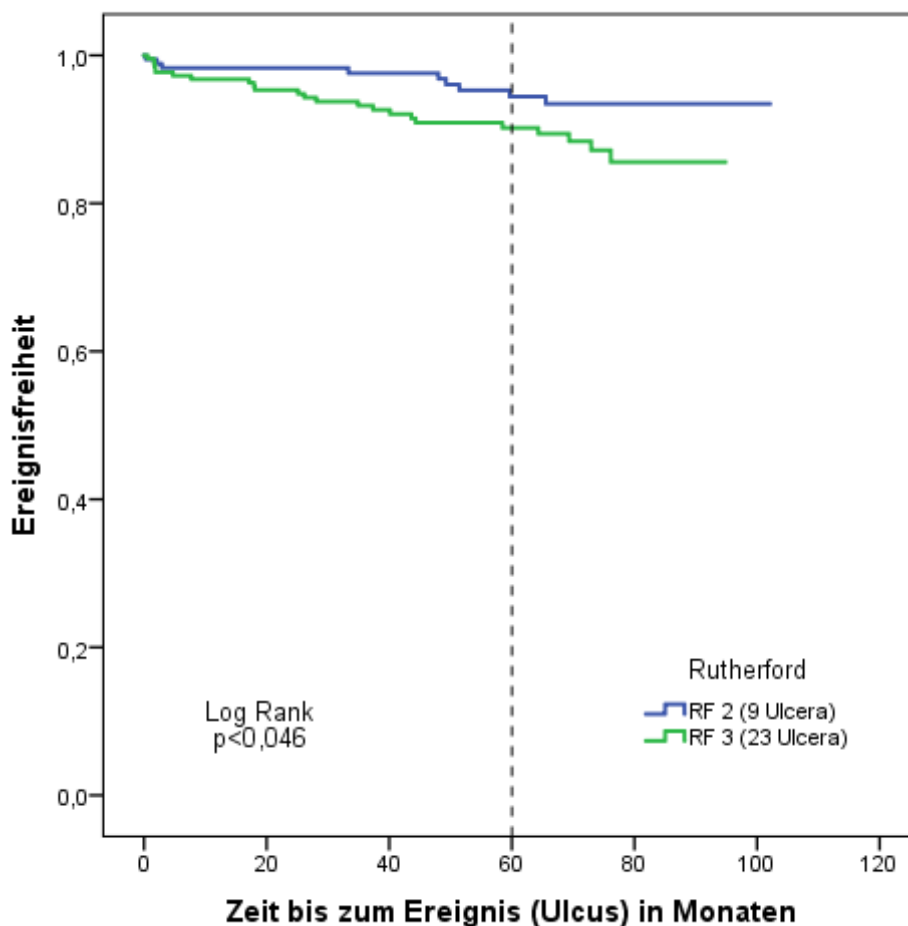
Um die Risikofaktoren bei Erstvorstellung der Patienten der Rutherford-Stadien 2 und 3 vergleichen zu können, wurden die Rutherford-Stadien der Extremitäten auf den jeweiligen Patienten übertragen. Patienten mit mindestens einer Extremität im Rutherford-Stadium 2 wurden diesem zugeordnet (50 Patienten). Patienten mit mindestens einer Extremität mit kritischer Ischämie nach Belastung wurde der Rutherford 3 Gruppe zugeordnet (175 Patienten). Die 3 Patienten im Rutherford-Stadium 4 wurden nicht berücksichtigt.

Die Verteilung der Risikofaktoren in den zwei Patientengruppen war vergleichbar, ohne signifikante Unterschiede.

7.3 Auftreten einer Ulceration oder Amputation in Abhängigkeit des initial ermittelten Rutherford-Stadiums

Die Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier (Abbildung 6) zeigt, dass Extremitäten mit Rutherford 3 eine geringere ereignisfreie Zeit haben, also ein höheres Risiko für ein Ulcus (unabhängig von stattgehabten Interventionen). Dies ist statistisch signifikant. Log Rank 0.046. Nach 5 Jahren (60 Monaten) kam es zu 8 Ulcera im Rutherford-Stadium 2 und zu 19 im Rutherford-Stadium 3. Insgesamt kam es über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum zu 32 Ulcerationen.

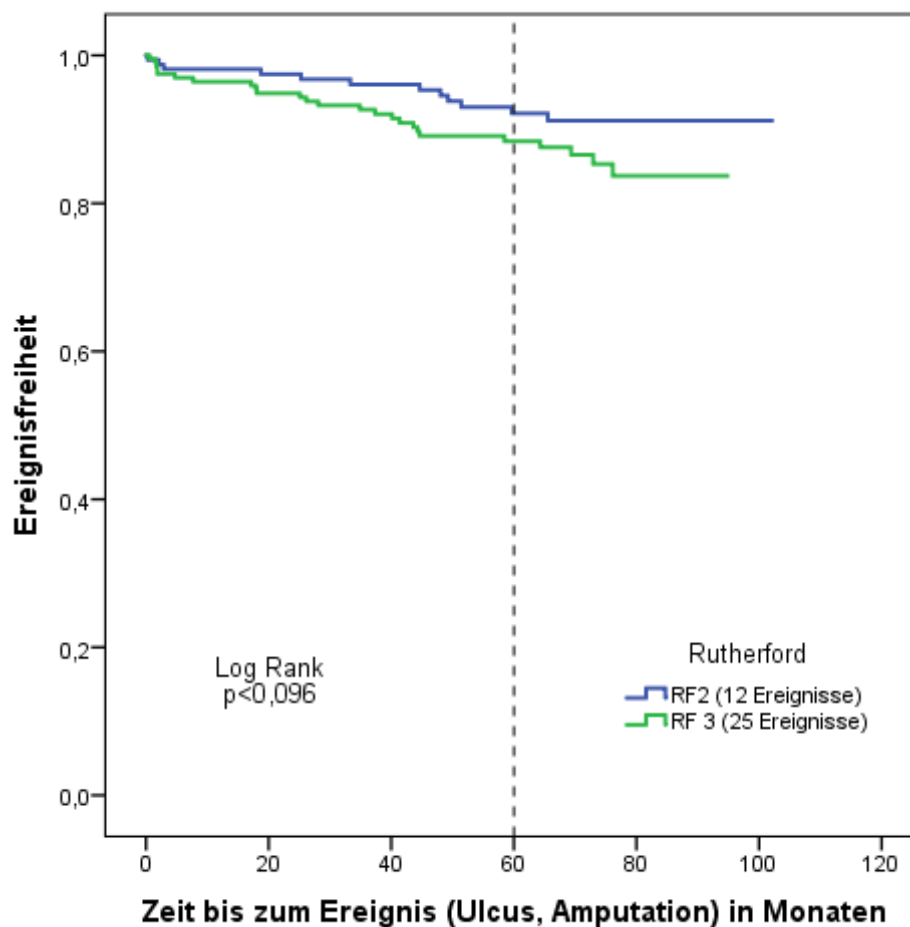
Abbildung 6 Zeit bis zum ersten Ereignis (Ulcus) nach initial erhobenen Rutherford-Stadien



In 5 Fällen war eine Amputation als erstes Ereignis dokumentiert. Davon waren 3 Majoramputationen (2 Extremitäten im Rutherford-Stadium 3 und eine im Rutherford-Stadium 2) und 2 Minoramputationen (beide im Rutherford-Stadium 2). Es

ließ sich retrospektiv nicht mehr nachvollziehen, wann es in diesen Fällen zu einem Ulcus kam. Werden die fünf Amputationen trotzdem als Ereignis gewertet, sieht die Überlebensfunktion zwar ähnlich aus (Abbildung 7), die Unterschiede in der ereignisfreien Zeit in den Rutherford-Stadien 2 und 3 sind aber nicht mehr statistisch signifikant (Log Rank 0,096).

Abbildung 7 Zeit bis zum ersten Ereignis (Ulcus, Amputation) nach initial erhobenen Rutherford-Stadien



7.4 Endovaskuläre Revaskularisationen

Insgesamt wurden über den Nachbeobachtungszeitraum 202 endovaskuläre Revaskularisationen durchgeführt. Es wurden signifikant häufiger Extremitäten im Rutherford-Stadium 3 über den Beobachtungszeitraum katheterinterventionell revaskularisiert. Siehe Tabelle 6.

Tabelle 6 Häufigkeit der endovaskulär revaskularisierten Extremitäten vergleichend für die Rutherford-Stadien 2 und 3 im Nachbeobachtungszeitraum (in Absolut- und Prozentzahlen)

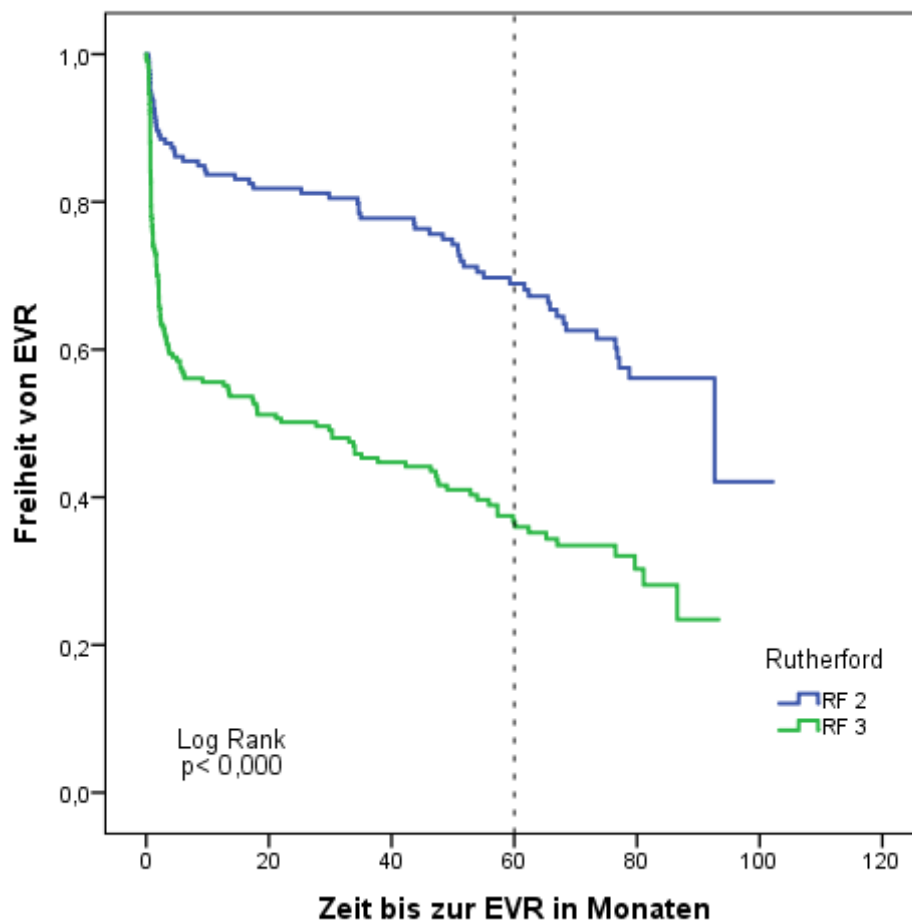
	Rutherford 2 (n=201)	Rutherford 3 (n=240)	p-Wert
EVR (n/%)	62/30,8%	140/58,3%	<0,001

Bei sechs Extremitäten konnte nicht erhoben werden, ob während des Beobachtungszeitraumes eine Intervention stattgefunden hat. Sie mussten aus der Analyse ausgeschlossen werden.

7.4.1 Entscheidung zur Revaskularisation

Die Indikation zur Revaskularisation wurde bei Extremitäten mit kritischer Ischämie nach Belastung früher und häufiger gestellt (Abbildung 8). Nach 5 Jahren Beobachtungszeit (gestrichelte Linie) haben 69% der RF 2-Extremitäten ein ereignisfreies Überleben, also noch keine Revaskularisation erhalten. Nur 39 % der RF 3 Extremitäten sind zu diesem Zeitpunkt noch ereignisfrei (Log-rank 0,000).

Abbildung 8 Zeit bis zur endovaskulären Revaskularisation (EVR) in Abhängigkeit von den initial erhobenen Rutherford- Stadien



Der steile Abfall der Kurven in den ersten Monaten nach Erstvorstellung ist Ausdruck eines starken Therapiewunsches der Patienten in der Rutherford-Klasse 2 und der Therapiestrategie der Frührevaskularisation der Extremitäten in der Rutherford-Klasse 3. Die folgende Subgruppenanalyse untersucht die Auswirkungen der Frührevaskularisationen gegenüber Spätrevaskularisationen auf das Auftreten von Ulcerationen oder der Notwendigkeit von Amputationen.

7.4.2 Ereignisse unter Früh- und Spätrevaskularisationen

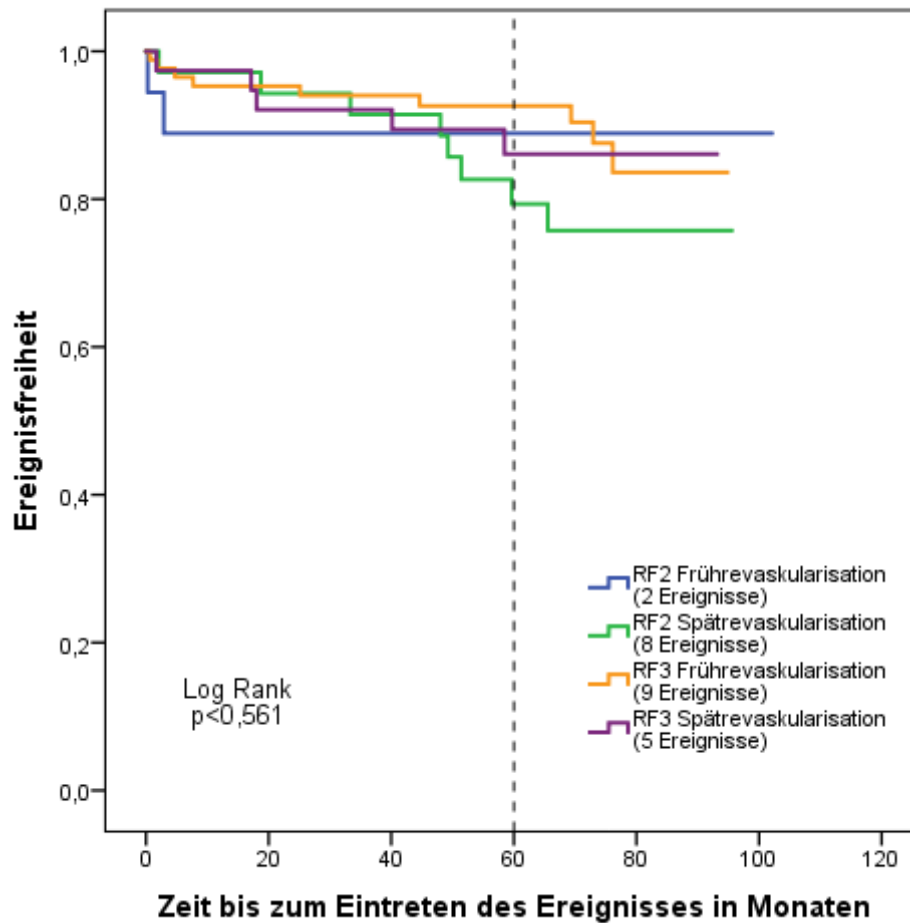
Tabelle 7 zeigt die Häufigkeitsverteilung der vier Subgruppen der Früh- und Spätrevaskularisationen der Rutherford-Stadien 2 und 3. Wir definierten eine Frührevaskularisation als eine EVR, die bis zu sechs Monaten nach Erstvorstellung durchgeführt wurde.

Tabelle 7 Häufigkeit von Früh(< 6 Monate nach Erstvorstellung) und Spätrevaskularisierten (>6 Monate nach Erstvorstellung) Extremitäten in den Rutherford-Stadien (RF) 2 und 3 (in Absolut- und Prozentzahlen)

	Häufigkeit	Prozent (von allen Revaskularisationen)
RF 2 Frührevaskularisation	25	12,4
RF 2 Spätrevaskularisation	37	18,4
RF 3 Frührevaskularisation	99	49,3
RF 3 Spätrevaskularisation	40	19,9

Die Abbildung 9 zeigt die Kaplan-Meier zugehörige Kaplan-Meier Kurve. Fast 50% der untersuchten Extremitäten mit stattgehabter EVR gehörten der Gruppe der frührevaskularisierten Rutherford 3 Patienten an. Diese Gruppe scheint 5 Jahre nach Erstvorstellung ein niedrigeres Risiko für ein Ulkus oder die Notwendigkeit einer Amputation zu haben (gelbe Linie), auch die frührevaskularisierten Rutherford 2 Extremitäten bleiben nach initialem Abfall konstant ereignisfrei. Die Gruppe der spätrevaskularisierten Rutherford 2 Patienten hatte die geringste ereignisfreie Zeit. Letztlich aber stellen sich diese Unterschiede nur im direkten Vergleich jeweils zweier Gruppen graphisch als relevant dar. Der statistische Vergleich aller Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum in der Kaplan-Meier Analyse ergibt keinen signifikanten Unterschied (Log Rank 0,561).

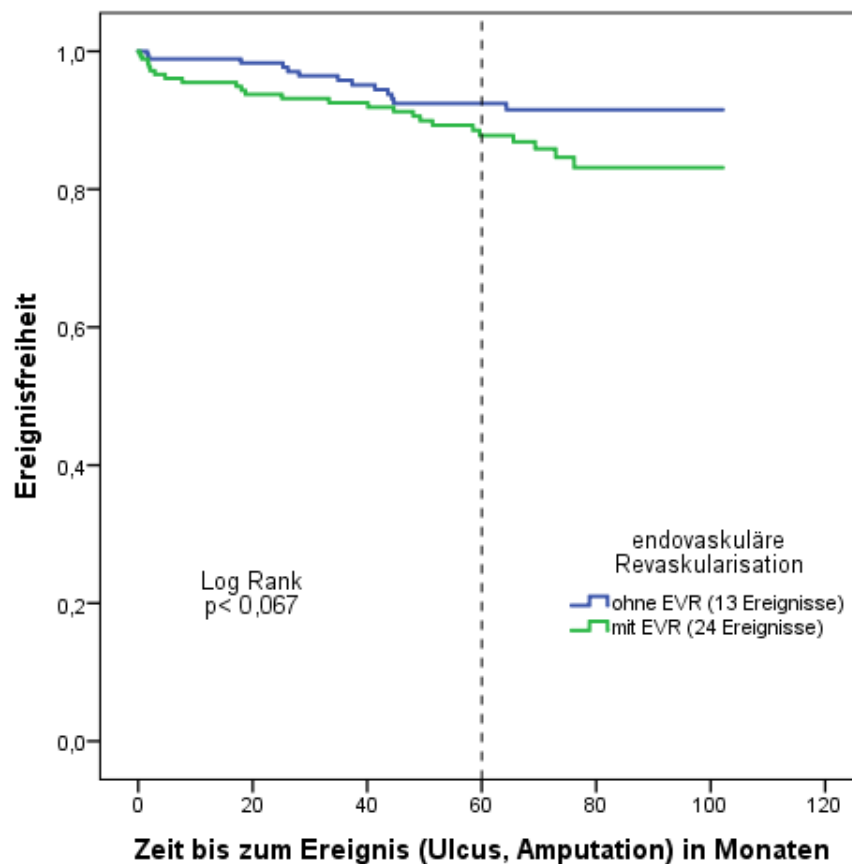
Abbildung 9 Zeit bis zum Eintreten des ersten Ereignisses bei Früh-(< 6 Monate nach Erstvorstellung) und Spätrevaskularisierten (>6 Monate nach Erstvorstellung) Extremitäten in den Rutherford- Stadien (RF) 2 und 3



7.4.3 Ereignisse unter endovaskulären Revaskularisationen

Abbildung 10 zeigt die Zeit bis zum Eintreten des ersten Ereignisses bei den Patienten mit oder ohne innerhalb des Beobachtungszeitraumes stattgehabte endovaskuläre Revaskularisation. Insgesamt kam es zu 37 Ereignissen (32 Ulcera, 5 Amputationen).

Abbildung 10 Zeit bis zum ersten Ereignis mit und ohne endovaskuläre Revaskularisation (EVR) ohne Beachtung der zeitlichen Reihenfolge von EVR und Ereignis



Analyse unabhängig von den initial erhobenen Rutherford-Stadien

Im Gruppenvergleich mittels Kaplan-Meier Analyse war kein signifikanter Unterschied im Auftreten einer Ulceration oder der Notwendigkeit einer Amputation zu detektierten. Diese einfache Gruppeneinteilung beantwortet allerdings nicht die Frage des Stellenwertes einer frühzeitigen endovaskulären Revaskularisation hinsichtlich der Verhütung klinischer Ereignisse, da hier die zeitliche Reihenfolge zwischen Revaskularisation und Auftreten der Ulceration keine Beachtung findet. Trat zuerst das Ulcus auf und wurde dann revaskularisiert, oder trat ein Ulcus zeitlich nach bzw. als Früh- oder Spätkomplikation nach einer Revaskularisation auf? Um den Einfluss von Revaskularisationsmaßnahmen auf das Entstehen einer Ulceration abschätzen zu können, muss bei jeder einzelnen Extremität die zeitliche Abfolge der Ereignisse beachtet werden.

Von den 37 Extremitäten mit aufgetretenem klinischem Ereignis wurde bei 13 Extremitäten keine endovaskuläre Revaskularisation durchgeführt. Von diesen 13 Extremitäten mussten 7 während des Beobachtungszeitraumes major-oder minoramputiert werden. Aufgrund der duplexsonographischen oder kernspintomographischen Untersuchung entschied man sich gegen eine invasive Diagnostik oder Therapie.

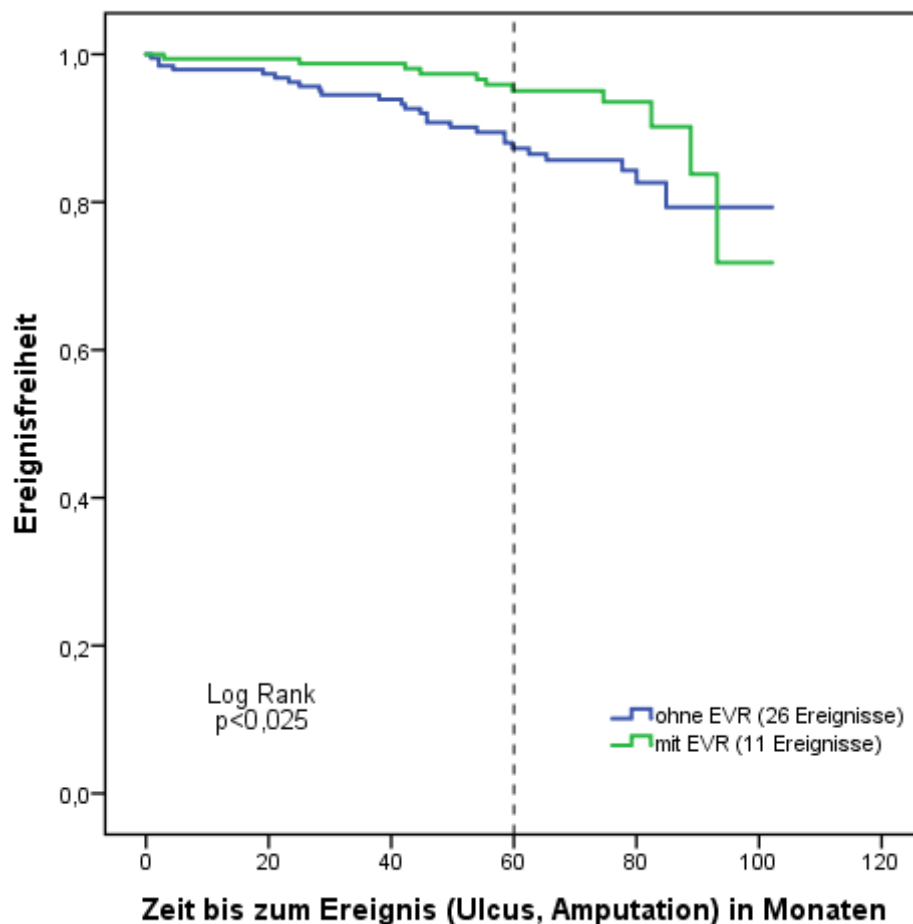
In den anderen 24 Fällen wurde die Extremität mit Ereignis während des Beobachtungszeitraumes revaskularisiert. In 13 dieser 24 Fälle (54,2%) trat das Ereignis vor der Revaskularisation auf. Bei 10 der 13 Extremitäten steht die Revaskularisation in direktem zeitlichem Zusammenhang mit dem Auftreten des Events. Die betroffene Extremität wurde unmittelbar nach Eintreten ($0,54 \pm 0,47$ Monate) des Ereignisses revaskularisiert, d.h. es wurde der Versuch unternommen, das Bein zu retten (rescue revascularization). Bei drei Extremitäten erfolgte die Revaskularisation in längerem zeitlichem Abstand (von 5,9 Monaten bis 45,9 Monaten) nach dem klinischen Ereignis.

In zwei Fällen trat das Ereignis einige Monate (2,5 und 6,3 Monate) nach Intervention auf. Dies sind möglicherweise Fälle von Reverschlüssen.

Bei den übrigen 9 Extremitäten traten die Ulcerationen/Amputationen in einem Zeitraum von mindestens 12 Monaten nach Intervention auf. Bei diesen Fällen kann man eher davon ausgehen, dass es sich um einen Progress der arteriosklerotischen Erkrankung handelt als um einem Reverschluss oder einer Restenose nach stattgehabter Intervention. Im Durchschnitt kam es bei dieser Patientengruppe in einem Zeitraum von $45,7 \pm 24,3$ Monate nach der endovaskulären Revaskularisation zu dem Ereignis.

Um den tatsächlichen Einfluss der Revaskularisationen auf folgende Ereignisse zu untersuchen, werden in der nächsten Analyse die 13 Fälle, in denen das Ereignis vor der Intervention aufgetreten ist, in die Gruppe "ohne endovaskuläre Revaskularisation" gezählt (Abbildung 11).

Abbildung 11 Zeit bis zum ersten Ereignis mit und ohne endovaskuläre Revaskularisation (EVR), unabhängig von den initial erhobenen Rutherford- Stadien.



Interventionen die nach einem Ereignis stattgefunden haben werden unter "ohne EVR" geführt

In der Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich über den gesamten Beobachtungszeitraum ein signifikanter Unterschied der zwei Vergleichsgruppen (Log Rank 0,025).

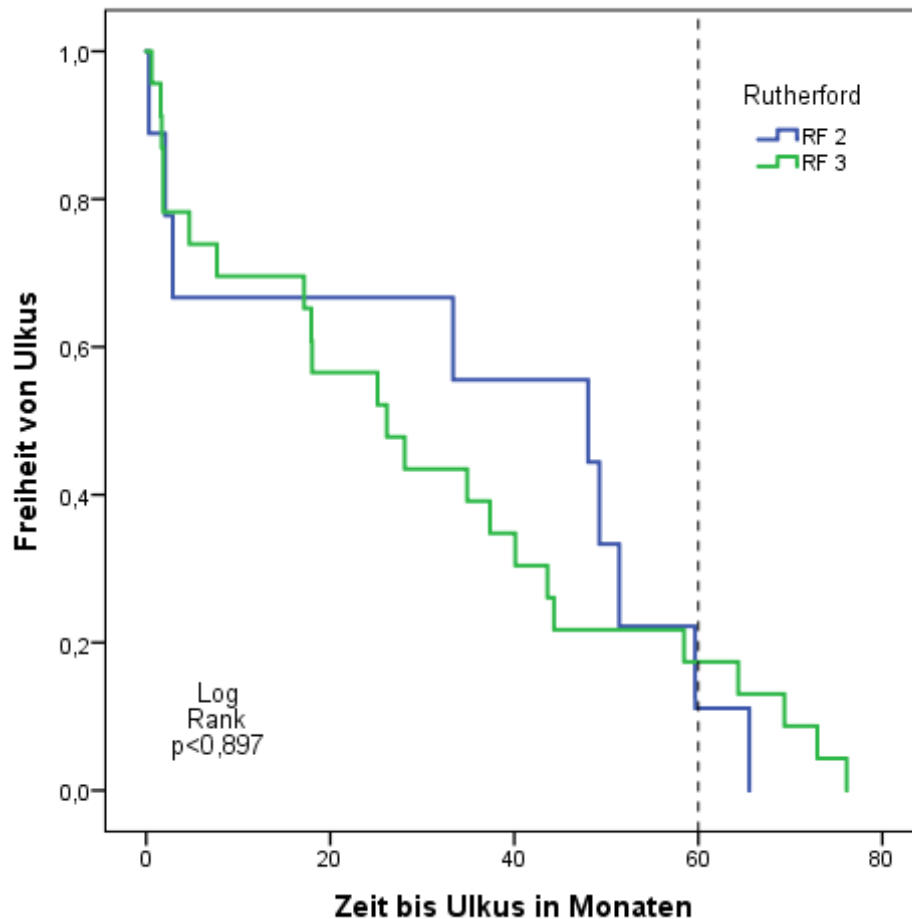
Nach 5 Jahren (gestrichelte Linie, angestrebtes follow-up) kam es ohne endovaskuläre Revaskularisation zu 21 Ereignissen. Wenn vorher eine Revaskularisation erfolgte, mit 7 zu signifikant weniger Ereignissen.

7.5 Ulcera

Es kam während des Beobachtungszeitraumes in 32 Fällen zu einem Ulcus (unabhängig von stattgehabten Revaskularisationen). In 9 Fällen war die Extremität

im Rutherford-Stadium 2 und in 23 Fällen im Rutherford-Stadium 3. Abbildung 12 zeigt die Zeit bis zum Ulkus der 32 betroffenen Extremitäten. Log Rank 0,897.

Abbildung 12 Zeit bis zum Ulkus der 32 betroffenen Extremitäten nach initial erhobenen Rutherford-Stadien



Die Zeit bis zum ersten Ulkus nach Erstvorstellung war bei den 32 betroffenen Extremitäten in den Rutherford-Stadien 2 und 3 ohne signifikante Unterschiede.

7.6 Amputationen

Insgesamt kam es während des Beobachtungszeitraumes zu 16 Amputationen (Tabelle 8). Es gab keine statistisch signifikante Beziehung zum initial erhobenen Rutherford-Stadium. Von 37 Patienten (74 Extremitäten) konnten keine Nachbeobachtungsdaten erhoben werden. Sie wurden nicht in die Analyse eingeschlossen.

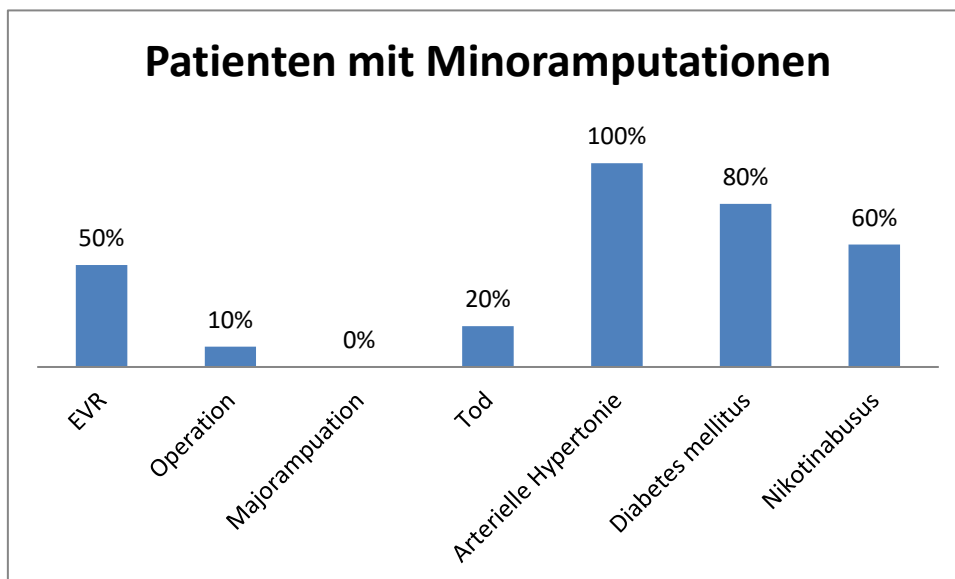
Tabelle 8 Amputationen (in Absolut- und Prozentzahlen) nach initial erhobenen Rutherford-Stadien

Amputation	Rutherford 2 (n=170)	Rutherford 3 (n=203)	p-Wert
Minoramputation (n/%)	5/2,9%	5/2,5%	1,000
Majoramputation (n/%)	1/0,6%	5/2,5%	0,227

7.6.1 Minoramputationen

Es wurden 10 Minoramputationen, also Amputationen bis unterhalb der Knöchelregion, durchgeführt. Abbildung 13 zeigt die Häufigkeit von Revaskularisationen, Majoramputationen, Todesfällen und initialen Risikofaktoren der 10 Patienten.

Abbildung 13 Ereignisse, Interventionen und Risikofaktoren der 10 minoramputierten Patienten in Prozentzahlen

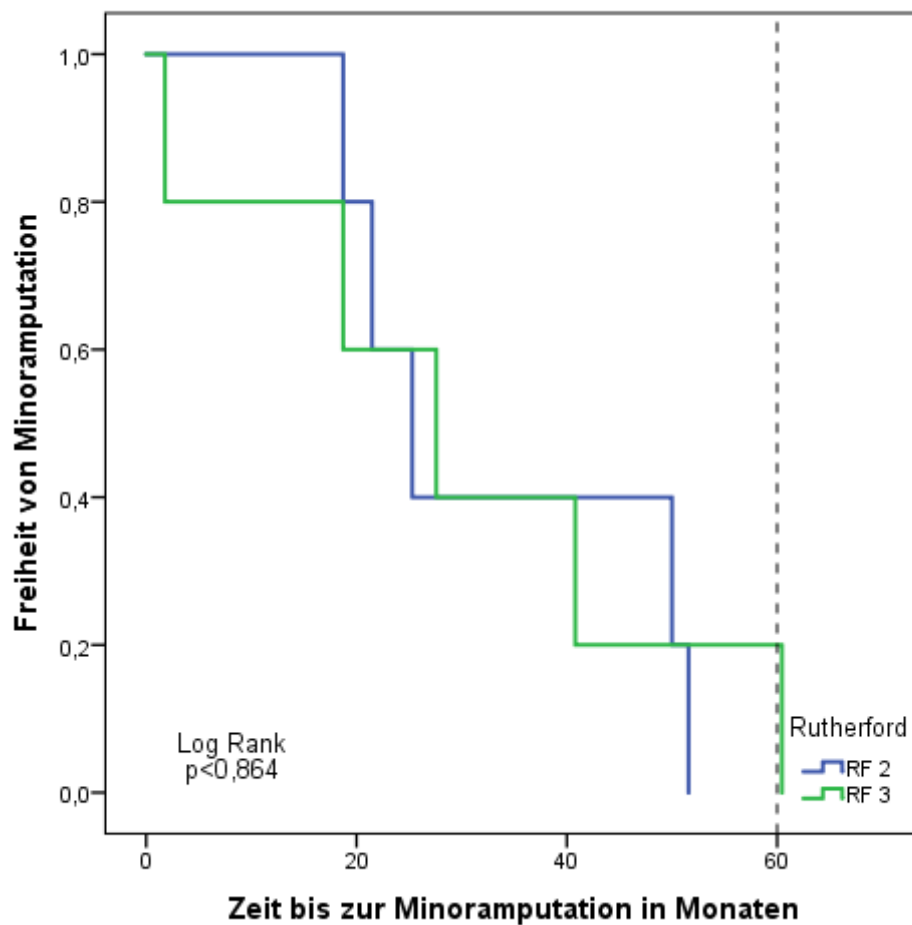


Die amputierten Patienten waren bei Erstvorstellung durchschnittlich 68 Jahre alt, 9 von 10 waren männlichen Geschlechts. Je 5 der betroffenen Extremitäten befanden sich bei Erstvorstellung im Rutherford-Stadium 2 und 3. Bei 5 der 10 amputierten Extremitäten erfolgte zuvor eine endovaskuläre Revaskularisation, diese erfolgte im Mittel 11,7 Monate (1,64-21,3 Monate; SD 7,8 Monate) vor der Amputation. Bei 8 der 10 Patienten ging der Amputation die Krankengeschichte eines

Ulkus voran, im Mittel trat dieses 5,5 Monate (0,2-18,6 Monate; SD 8,0 Monate) vor der Amputation auf. Nur einer der Patienten hat vor der Amputation eine gefäßchirurgische Operation erhalten. Es musste bei keiner der 10 Extremitäten eine Majoramputation durchgeführt werden, allerdings wurde im Verlauf bei einem der 10 Patienten die andere Extremität majoramputiert. Zwei der Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums: Ein Patient 2,7 Monate, der zweite 14,1 Monate nach Amputation. Tabelle 11 im Anhang zeigt die Ergebnisse zusammengefasst.

Abbildung 14 zeigt die Zeit bis zur Amputation bei den 10 minoramputierten Extremitäten im Rutherford-Stadium 2 und 3 (unabhängiger stattgehabter Intervention).

Abbildung 14 Zeit bis zur Minoramputation der 10 betroffenen Extremitäten nach initial erhobenen Rutherford- Stadien

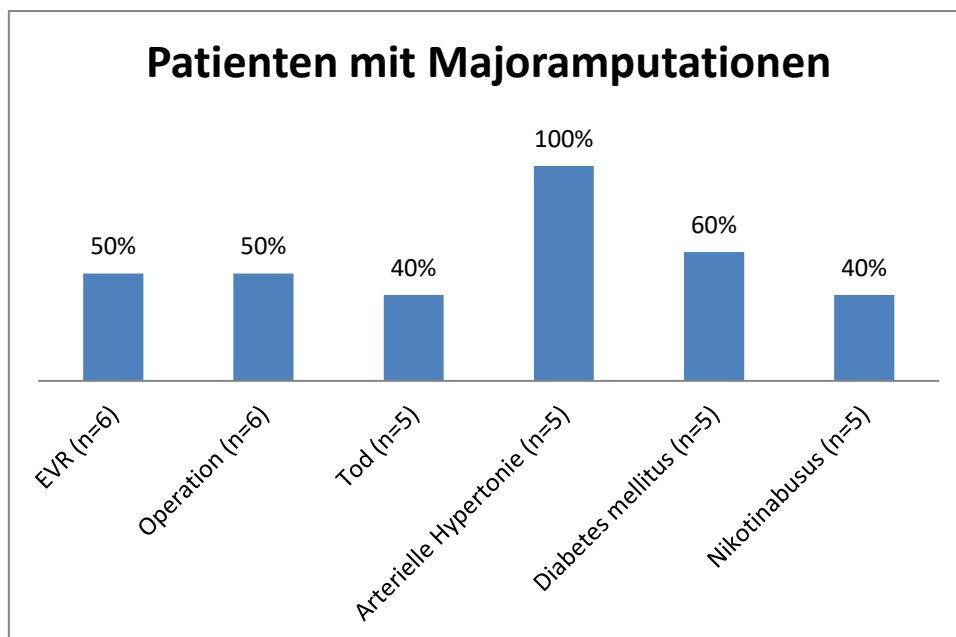


Die erste Minoramputation im Rutherford-Stadium 3 wurde bereits nach 1,8 Monaten vollzogen. Im Stadium 2 lag die Amputation 18,7 Monate nach Erstvorstellung. Die Unterschiede in der amputationsfreien Zeit sind nicht signifikant: Log Rank 0,864.

7.6.2 Majoramputationen

6 Majoramputationen wurden an 5 Patienten durchgeführt. Eine Patientin ist in einem gefäßchirurgischen Eingriff an beiden Extremitäten majoramputiert worden. Im Rutherford-Stadium 3 waren zur Erstvorstellung 5 der 6 amputierten Beine. Die amputierten Patienten waren bei Erstvorstellung im Mittel 69 Jahre alt (SD 10,1 Jahre), und wurden im Mittel 52 Monate nachbeobachtet (SD 9 Monate). Zwischen Erstvorstellung und Majoramputation lagen im Mittel 49 Monate (SD 8,6 Monate). Bei drei von fünf Extremitäten wurde im Vorfeld ein endovaskulärer Revaskularisationsversuch unternommen. Zwischen Majoramputation und erster EVR lagen im Mittel 36 Monate (SD 6,8 Monate). Zwei der fünf Patienten verstarben unmittelbar nach der Amputation (nach einem und nach drei Tagen postoperativ). Tabelle 12 im Anhang zeigt die Ergebnisse zusammengefasst.

Abbildung 15 Majoramputationen: Ereignisse, Interventionen, Risikofaktoren in Prozentzahlen

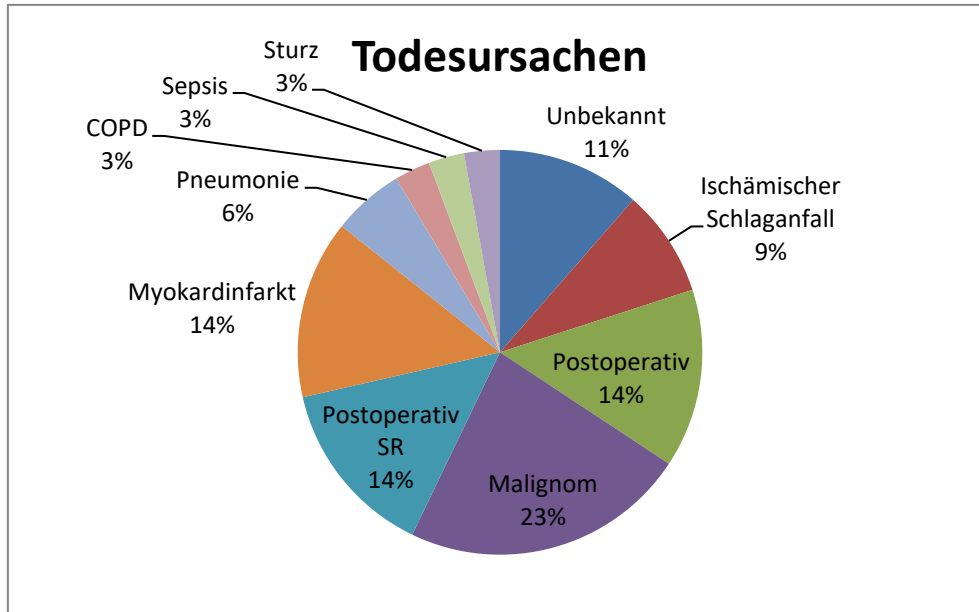


Majoramputationen von 6 Extremitäten (n=6) an 5 Patienten (n=5)

7.7 Todesfälle

35 Patienten sind im Untersuchungszeitraum verstorben. 5 Patienten sind in Folge eines gefäßchirurgischen Eingriffs zur Behandlung der pAVK verstorben. Abbildung 16 zeigt die Todesursachen der Patienten.

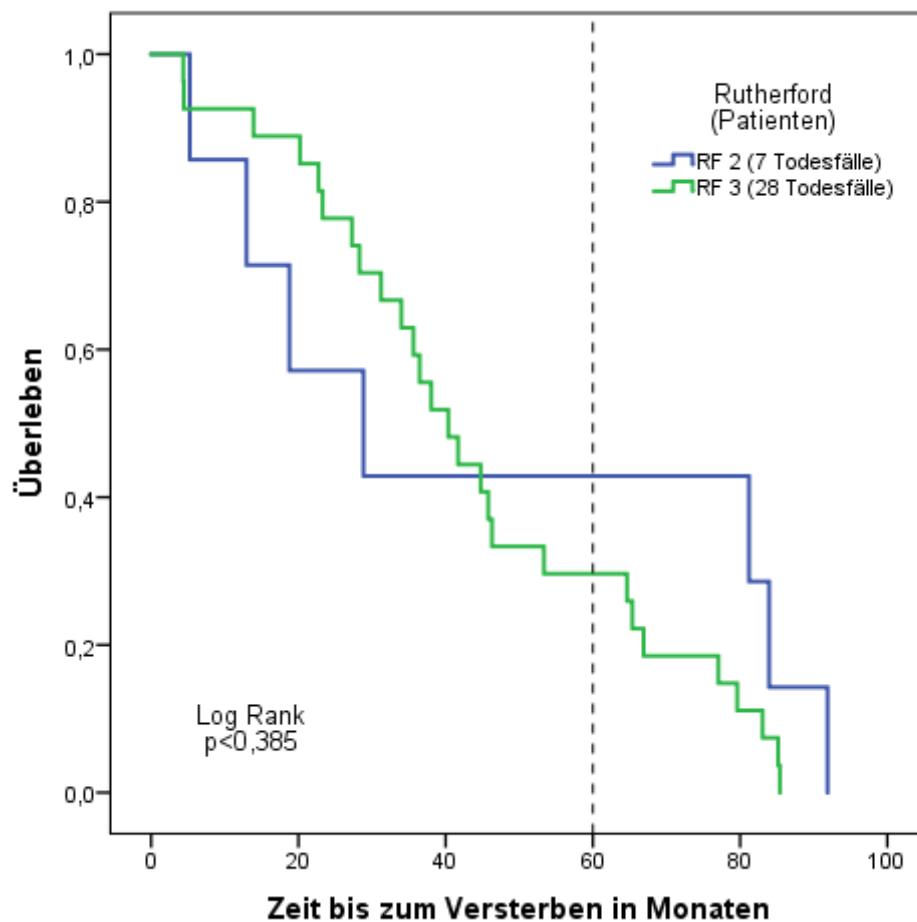
Abbildung 16 Todesursachen der 35 verstorbenen Patienten in Prozent



SR= chirurgische Revaskularisation

Abbildung 17 zeigt die Überlebenszeitanalyse der 35 verstorbenen Patienten in Abhängigkeit der Rutherford-Stadien. Im Rutherford-Stadium 2 sind 7 Patienten verstorben im Rutherford-Stadium 3 waren es 28 Patienten (p- Wert 0,583). Die Unterschiede in der Überlebenszeit sind nicht statistisch signifikant: Log Rank 0,385

Abbildung 17 Zeit bis zum Versterben in Monaten in Abhängigkeit des initial erhobenen Rutherford-Stadiums



7.8 Verlaufsmessungen-Gehstrecken und ABI

Die intensive Analyse der Gehstrecken und ABI nach Belastung und in Ruhe (Abbildungen 18-29 im Anhang) lässt keine Schlussfolgerungen auf klinische Verläufe zu. Es zeigen sich keine besonderen Trends, auch nicht im Gruppenvergleich Rutherford 2 und Rutherford 3.

8 Diskussion

In der retrospektiven Analyse unseres Patientenkollektivs waren Extremitäten, die sich in der initialen Vorstellungen mit einer kritischen Ischämie nach Belastung (Rutherford 3) präsentierten, in den nächsten fünf Jahren einem höheren Risiko zur Entwicklung von Ulcerationen ausgesetzt als Extremitäten ohne kritische Dopplerdruckwerte nach der Belastung (Rutherford 2). Diese Diskrimination der Gruppen hat nach diesen Daten eine prognostische Relevanz. Eine Strategie der frühzeitigen Revaskularisation senkten in unserem Patientenkollektiv das Risiko für klinische Ereignisse: Revaskularisierte Extremitäten hatten 5 Jahre nach Erstvorstellung hinsichtlich des Entstehens von Ulcerationen oder der Notwendigkeit von Amputationen einen signifikanten Vorteil. Aus der Analyse der Verlaufsmessungen der Patienten mit dem ABI in Ruhe und nach Belastung sowie der Gehstrecke im Belastungstest ließen sich in unserem Patientenkollektiv keine prognostisch relevanten Beziehungen zu den klinischen Ereignissen finden. Im Folgenden sollen diese Ergebnisse der hier vorgestellten Analyse mit der bislang zugänglichen Literatur verglichen werden, und die Frage eines eventuell zu verändernden Patientenmanagements der Claudicatio-Patienten mit Differenzierung in Rutherford 2 vs. 3 diskutiert werden.

8.1 Das Rutherford-Stadium 3 und endovaskuläre Revaskularisationen

Der größte Teil der bisher veröffentlichten Studien beschäftigt sich mit der Prognose von Patienten mit kritischer Extremitätenischämie, also in den Spätstadien der pAVK. Bislang liegen hinsichtlich der Langzeitprognose der Claudicatio intermittens-Stadien (Rutherford 1 bis 3) in Bezug auf Ulcerationen und Amputationen deutlich weniger publizierte Daten vor. In den veröffentlichten Studien finden sich zusätzlich jeweils differente Klassifizierungen bzw. Gruppeneinteilungen zur Beschreibung der Patienten: Nur nach DRGs (Diagnosis Related Groups; deutsch: diagnosebezogene Fallgruppen) werteten (Hong et al. 2011, Humphries et al. 2016, Malyar et al. 2016a) ihre Studien aus. In der großen, prospektiven getABI-Studie wurde nach normal oder pathologisch ausgefallener ABI-Bestimmung sowie zusätzlich nach der klinischen Symptomatik eingeteilt (Diehm et al. 2009),

auch (Tanaka et al. 2016) wählte die Gruppeneinteilung nach ABI. (Malyar et al. 2016b, Reinecke et al. 2015) fassten für ihre großen Kohortenstudien die Rutherford-Stadien 1-3 zusammen ("non- CLI"). Nach Fontaine teilten (Broich et al. 2015, Malyar et al. 2013) ihre Vergleichsgruppen ein. Eine Differenzierung unter Einbeziehung der Rutherford Klasse 3 als Zwischenschritt zwischen dem einfachen Claudicatio-Patienten und der kritischen Ischämie schon unter Ruhebedingungen erfolgte nicht.

In unserer retrospektiven Analyse erfolgte diese Differenzierung zwischen diesen beiden Rutherford-Frühstadien 2 und 3. Extremitäten, die sich initial in der Rutherford Klasse 3 präsentierten, unterlagen im Langzeitverlauf einem höheren Risiko zur Entwicklung einer Ulceration.

Zusätzlich zu der Rutherford Klasse bei der Erstvorstellung konnten wir in unserer Analyse zwei verschiedene therapeutische Strategien, die Frührevaskularisation gegenüber dem konservativen Vorgehen mit Revaskularisation bei klinischer Verschlechterung, miteinander vergleichen. Letztlich wird die Analyse dieser vier Subgruppen durch die relativ kleine Gruppengröße limitiert: In der Kaplan-Meier Analyse über alle Gruppen und den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg sind keine signifikanten Unterschiede zu erheben. Tendenziell aber findet sich ein Vorteil von frühen Revaskularisationen hinsichtlich des Entstehens von Ulcerationen oder der Notwendigkeit von Amputationen sowohl im Rutherford- Stadium 2 als auch im Stadium 3. Interessanterweise hatte hier die Gruppe der spätrevaskularisierten Rutherford 2 Patienten die geringste ereignisfreie Zeit. Rutherford 2 Patienten, bei denen man sich gegen eine frühe Revaskularisation entschließt, werden eventuell zu sehr beruhigt und haben deswegen ein zu geringes Bewusstsein für ihre Erkrankung. Eine Wiedervorstellung oder eine Strategieänderung erfolgt dann erst bei schwerer Beschwerdepogredienz bzw. unter dem Eindruck entstehender Ulcerationen. Letztlich haben wir den Stellenwert der Frührevaskularisation in dem Stadium der kritischen Ischämie nach Belastung aus unseren Daten heraus zwar tendenziell, aber nicht statistisch eindeutig darstellen können.

Wenn man die Frage nach der prognostischen Relevanz einer früheren Revaskularisation unabhängig von den initial erhobenen Rutherford-Stadien stellt, dann

hatten revaskularisierte Extremitäten in unserem Patientenkollektiv im Langzeitverlauf eine signifikant höhere ereignisfreie Zeit.

Der Zusammenhang zwischen revaskularisierenden Maßnahmen und klinischen Ereignissen wurde in vielen Versorgungsstudien dargelegt. So konnte in einer aktuellen Kohortenstudie von Malyar et al. mit Daten deutscher Patienten mit kritischer Extremitätenischämie eindrucksvoll gezeigt werden, dass mit Zunahme der Revaskularisationen die Zahl der Amputationen gesenkt werden kann. Im Jahr 2005 wurden in deutschen Krankenhäusern 22479 Majoramputationen und 28262 Minoramputationen durchgeführt. Die Zahl der Majoramputationen haben im Jahr 2009 um 22% abgenommen, die Minoramputationen mit + 2% leicht zugenommen. Vor den Amputationen hatten 2005 noch 46% der Patienten eine Revaskularisation erhalten, 2009 waren es schon 57% (Malyar et al. 2016b). Diese Zahlen zeigen aber auch, dass immer noch bei 43 % der in Deutschland amputierten Patienten vor dem Eingriff kein Revaskularisationsversuch unternommen wird. Zur Verbesserung der Versorgungsqualität ist noch Aufklärungsarbeit zu leisten.

In diesem Zusammenhang ist auch die hier vorgestellte Analyse zu sehen. Auch bei den Patienten in den Stadien der Claudicatio intermittens geht es nicht nur um die reine Symptomverbesserung, sondern ebenso um die Verhinderung von Ulcerationen und Amputationen. Ein intensives Nachdenken über revaskularisierende Maßnahmen sollte nicht erst in dem klinischen Stadium der kritischen Ischämie in Ruhe beginnen, sondern hat schon in den früheren Stadien eine klinische Relevanz.

8.2 Amputationen

Insgesamt wurden innerhalb des Beobachtungszeitraumes 16 Amputationen durchgeführt, und zwar 10 Minor- und 6 Majoramputationen. Diese Amputationsrate von 3,5% liegt auf dem gleichen Niveau wie das in der Literatur beschriebene. Die 4-Jahres Amputationsrate bei Claudicanten liegt nach Golomb et al. bei etwa 4% (Golomb et al. 2006, Lawall et al. 2015).

Die Majoramputationsrate unserer Studie von nur sechs Extremitäten (und bei denen auch erst in einem Zeitraum von 41-65 Monaten nach Erstdiagnose) kann als Hinweis für eine gute Behandlungsqualität in dem Zentrum gewertet werden. Kei-

ner der 10 minoramputierten Patienten musste majoramputiert werden. Majoramputationen sind mit 20%, Minoramputation mit 2-5% Sterblichkeit während und nach dem Eingriff assoziiert (Malyar et al. 2013).

Von den 37 Extremitäten mit aufgetretenem klinischen Ereignis wurde bei 13 Extremitäten während des gesamten Beobachtungszeitraums keine endovaskuläre Revaskularisation durchgeführt. Von diesen 13 Extremitäten mussten 7 während des Beobachtungszeitraumes major-oder minoramputiert werden. In diesen Fällen hatte man sich aufgrund der klinischen Situation sowie der nicht-invasiven Gefäßdarstellung (Duplexsonographie, CT-Angiographie oder MR-Angiographie) gegen eine invasive Diagnostik oder Therapie entschieden. Ähnliche Fälle wurden auch in einer aktuellen Kohortenstudie über 4298 in Deutschland zwischen 2009 und 2011 amputierten Patienten im pAVK- Stadium RF 4-6 beschrieben. Von diesen Patienten hatten 37% weder während der aktuellen Hospitalisierung noch zwei Jahre davor eine Angiographie oder eine Revaskularisation erhalten. Dies wurde von der Studiengruppe als Nichteinhalten der leitliniengerechten Therapie gewertet (Reinecke et al. 2015).

8.3 Todesfälle

Die Sterblichkeit lag über den gesamten Beobachtungszeitraum bei 15,4 % (35 Patienten). Dies lässt sich mit den Ergebnissen der deutschen Kohortenstudie von Reinecke et. al und den US-amerikanischen NHANES- Studiendaten (National Health and Nutrition Examination Study) vergleichen. Die Vier-Jahres-Mortalität für Patienten in Claudicatio intermittens-Stadien geben Reinecke et. al. mit 18,9% an (Reinecke et al. 2015). Die NHANES- Studie, die allerdings alle Rutherford-Stadien einschloss, zeigte eine Sterblichkeit von 22,6 Prozent der pAVK-Patienten in einem mittleren follow-up von 4,4 Jahren (Pande et al. 2011).

8.4 Gehstrecken und ABI- Messungen als Verlaufsparemeter

Für das Screening und die Diagnose der pAVK ist die ABI-Messung als einfacher, nichtinvasiver Test von größter Bedeutung (Xu et al. 2013). Der prognostische Wert des ABIs ist ebenfalls gut untersucht. Ein ABI-Wert <0,9 ist mit etwa verdop-

pelter 10 Jahres-Mortalität und kardiovaskulärer Mortalität assoziiert (Ankle Brachial Index et al. 2008, Resnick et al. 2004), sogar ein grenzwertiger ABI (0,91-1.00) ist mit einer erhöhten kardiovaskulären und Gesamtmortalität verbunden (Tanaka et al. 2016).

Zusätzlich können ABI-Verlaufsmessungen als Therapiekontrolle nach Interventionen jeglicher Art verwendet werden. Spronk et al. nutzen den ABI und die Gehstrecken nach einer Woche bzw. nach 6 und 12 Monaten, um Unterschiede zwischen endovaskulärer Revaskularisation und Bewegungstraining in den Claudicatio intermittens Stadien zu evaluieren (Spronk et al. 2009). Über die ABI-Messung als Verlaufsparemeter in der spontanen Patientengeschichte herrscht keine solche Klarheit. Die Gehstrecke stellt für den Patienten im Alltag eine relevante Größe dar, für dessen Prognose hinsichtlich einer intakten Extremität scheint diese Relevanz nicht eindeutig gegeben zu sein: In unserer Analyse wurden die Verlaufsmessungen des ABI und Gehstrecken hinsichtlich des Auftretens von Ulcerationen oder Amputationen untersucht, ohne dass Korrelationen beschrieben werden konnten.

Limitierend muss allerdings auf das retrospektive Design dieser Untersuchung eingegangen werden. Die Untersuchungsintervalle waren nicht standardisiert festgelegt; die Fallzahl zwischen den Messzeitpunkten variierte stark. In einem prospektiven Studiendesign hätte man die Patienten in festgelegten Abständen zur Untersuchung einbestellen können.

8.5 Limitationen und methodische Einschränkungen

Bei der hier vorgestellten Arbeit handelt sich um eine monozentrische, retrospektive Analyse. Ein Confounding (Störfaktoren, die alternative Erklärungen zur Ausgangshypothese darstellen) kann ohne Randomisierung nicht ausgeschlossen werden, auch wenn zur Erstvorstellung in den prognoserelevanten Risikofaktoren keine signifikanten Unterschiede der Vergleichsgruppen bestand. Zur Erstvorstellung wurde keine systematische Kontrolle der Blutfette bei den Patienten durchgeführt, sodass die Hyperlipidämie eine mögliche intervenierende Variable ist. Bei 37 Patienten, 16% der Grundgesamtheit konnte kein follow-up erhoben werden. Die Endpunkte Ulcus, Amputation, Tod gingen als fehlend in die Statistik ein.

Alle Daten wurden im Patienteninformations-System des Universitätsklinikums Jena gesichtet und in ein Excel-Datenblatt übertragen. Diese Arbeit wurde komplett händisch durchgeführt. Übertragungsfehler sind trotz größtmöglicher Sorgfalt nicht auszuschließen.

9 Schlussfolgerungen

Die Unterscheidung der Patienten in der Rutherford-Klasse 2 mit nicht-kritischer Extremitätenischämie nach Belastung auf dem Laufband von Patienten in der Rutherford Klasse 3 mit kritischer Extremitätenischämie nach solchem Test hat eine klinische Relevanz. Patienten in der Rutherford-Klasse 3 sind vor allem hinsichtlich des Entstehens von Ulcerationen schwerer erkrankt als Patienten in der Rutherford-Klasse 2.

Die Analyse gab Hinweise darauf, dass eine Strategie der frühzeitigen Revaskularisation sinnvoll ist, um das Auftreten von Ulcerationen und Amputationen zu verringern. Revaskularisierte Extremitäten hatten 5 Jahre nach Erstvorstellung hinsichtlich des Entstehens von Ulcerationen oder der Notwendigkeit von Amputationen einen signifikanten Vorteil.

Wahrscheinlich bildet die einfache Unterscheidung der Patienten in solche mit Claudicatio intermittens Symptomatik und mit kritischer Ischämie das Spektrum der Erkrankung nicht vollständig ab. Patienten im Rutherford-Stadium 3 bilden hier eventuell eine intermediäre Gruppe.

Die Ergebnisse dieser monozentrischen retrospektiven Analyse bedürfen der Bestätigung in multizentrischen prospektiven Studien.

In unserer Analyse zeigten sich sowohl die im Laufbandtest erreichten Gehstrecken, als auch der ABI als Verlaufsparemeter hinsichtlich des Auftretens von Ulcerationen oder der Notwendigkeit von Amputationen ungeeignet. Für eine Verifizierung dieser These müssten in einem prospektiven Studiendesign Patienten zu festen Kontrollterminen einbestellt werden.

10 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. 2002. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25 (5):894-899.
- Andrus EC, Allen EV, Merritt HH, Duff GL, Moore RA, Kendall FE, Shumacker HB, Jr., Levy RL, Wright IS. 2015. The pathogenesis of arteriosclerosis. *Int J Epidemiol*, 44 (6):1791-1793.
- Ankle Brachial Index C, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM. 2008. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*, 300 (2):197-208.
- Broich EM, Reinecke H, Malyar N, Meyborg M, Gebauer K. 2015. Longterm mortality after invasive diagnostic and endovascular revascularization in PAD patients. *Int Angiol*.
- deGruyter. 2007. *Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch*. 261.
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie DGfG. 2015. S3- Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arterielle Verschlusskrankheit (PAVK),.
- Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Haberl RL, Allenberg JR, Dasch B, Trampisch HJ. 2006. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J*, 27 (14):1743-1749.
- Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, Darius H, Burghaus I, Trampisch HJ, German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study G. 2009. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation*, 120 (21):2053-2061.
- Duvall WL, Vorchheimer DA. 2004. Multi-bed vascular disease and atherothrombosis: scope of the problem. *J Thromb Thrombolysis*, 17 (1):51-61.
- Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, Savvidis S, Messow CM, Munzel T, Blankenberg S, AtheroGene I. 2008. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation*, 118 (9):961-967.
- European Stroke O, Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG, Heras M, Kownator S, Minar E, Ostergren J, Poldermans D, Riambau V, Roffi M, Rother J, Sievert H, van Sambeek M, Zeller T, Guidelines ESCCfP. 2011. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 32 (22):2851-2906.
- Fontaine R, Kim M, Kieny R. 1954. Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen. *Helv Chir Acta*, 21 (5-6):499-533.
- Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, Ruckley CV. 1992. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral

- atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol*, 135 (4):331-340.
- Fowler B, Jamrozik K, Norman P, Allen Y. 2002. Prevalence of peripheral arterial disease: persistence of excess risk in former smokers. *Aust N Z J Public Health*, 26 (3):219-224.
- Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. 2006. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. *Circulation*, 114 (7):688-699.
- Gröchening E, Creager M, Loscalzo J. 2009. *Harrisons Innere Medizin Band 2*. 17:1929.
- Hackam DG, Anand SS. 2003. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*, 290 (7):932-940.
- He Y, Jiang Y, Wang J, Fan L, Li X, Hu FB. 2006. Prevalence of peripheral arterial disease and its association with smoking in a population-based study in Beijing, China. *J Vasc Surg*, 44 (2):333-338.
- Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. 2001. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*, 286 (11):1317-1324.
- Hong MS, Beck AW, Nelson PR. 2011. Emerging national trends in the management and outcomes of lower extremity peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg*, 25 (1):44-54.
- Humphries MD, Brunson A, Hedayati N, Romano P, Melnkow J. 2016. Amputation Risk in Patients with Diabetes Mellitus and Peripheral Artery Disease Using Statewide Data. *Ann Vasc Surg*, 30:123-131.
- Kaplan EL, Meier P. 1958. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53 (282):457-481.
- Krause D, Burghaus I, Thiem U, Trampisch US, Trampisch M, Klaassen-Mielke R, Trampisch HJ, Diehm C, Rudolf H. 2016. The risk of peripheral artery disease in older adults - seven-year results of the getABI study. *Vasa*, 45 (5):403-410.
- Kroger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund A, Mohlenkamp S, Dragano N, Siegrist J, Jockel KH, Erbel R, Heinz Nixdorf Recall Study G. 2006. Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol*, 21 (4):279-285.
- Lawall H, Diehm C, Hoffmann U, Reinecke H. 2015. Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Epidemiologie, Komorbidität und Prognose. *Dtsch med Wochenschr*, 140 (24):1798-1802.
- Malyar N, Furstenberg T, Wellmann J, Meyborg M, Luders F, Gebauer K, Bunzemeier H, Roeder N, Reinecke H. 2013. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. *Eur Heart J*, 34 (34):2706-2714.
- Malyar NM, Freisinger E, Meyborg M, Luders F, Gebauer K, Reinecke H, Lawall H. 2016a. Amputations and mortality in in-hospital treated patients with peripheral artery disease and diabetic foot syndrome. *J Diabetes Complications*, 30 (6):1117-1122.
- Malyar NM, Freisinger E, Meyborg M, Luders F, Furstenberg T, Kroger K, Torsello G, Reinecke H. 2016b. Low Rates of Revascularization and High In-Hospital Mortality in Patients With Ischemic Lower Limb Amputation: Morbidity and Mortality of Ischemic Amputation. *Angiology*, 67 (9):860-869.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE,

- Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 34 (28):2159-2219.
- Meves SH, Diehm C, Berger K, Pittrow D, Trampisch HJ, Burghaus I, Tepohl G, Allenberg JR, Endres HG, Schwertfeger M, Darius H, Haberl RL, get ABISG. 2010. Peripheral arterial disease as an independent predictor for excess stroke morbidity and mortality in primary-care patients: 5-year results of the getABI study. *Cerebrovasc Dis*, 29 (6):546-554.
- Mourad JJ, Cacoub P, Collet JP, Becker F, Pinel JF, Huet D, Sevestre-Pietri MA, Priollet P, committee Es, study i. 2009. Screening of unrecognized peripheral arterial disease (PAD) using ankle-brachial index in high cardiovascular risk patients free from symptomatic PAD. *J Vasc Surg*, 50 (3):572-580.
- Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, Mohler ER, 3rd, Cohen DJ, Reynolds MR, Massaro JM, Lewis BA, Cerezo J, Oldenburg NC, Thum CC, Jaff MR, Comerota AJ, Steffes MW, Abrahamsen IH, Goldberg S, Hirsch AT. 2015. Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: the CLEVER study. *J Am Coll Cardiol*, 65 (10):999-1009.
- Olin JW, White CJ, Armstrong EJ, Kadian-Dodov D, Hiatt WR. 2016. Peripheral Artery Disease: Evolving Role of Exercise, Medical Therapy, and Endovascular Options. *J Am Coll Cardiol*, 67 (11):1338-1357.
- Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. 2011. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation*, 124 (1):17-23.
- PARKS Medical Electronics I. Bedienungsanleitung für Ultraschall-Doppler-Geräte "Parks" Modell 806- CA und 909 PARKS Medical Electronics, Inc.
- Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Luders F, Gebauer K, Roeder N, Berger K, Malyar NM. 2015. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J*.
- Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, Howard BV. 2004. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*, 109 (6):733-739.
- Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. 2001. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*, 285 (19):2481-2485.
- Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss L, Golzarian J, Gornik HL, Jaff MR, Moneta GL, Olin JW, Stanley JC, White CJ, White JV, Zierler RE, American College of Cardiology Foundation Task F, American Heart Association Task F. 2013. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA

- Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 61 (14):1555-1570.
- Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. 1997. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*, 26 (3):517-538.
- Schroder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, Lawall H, Diehm C. 2006. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*, 44 (3):531-536.
- Spronk S, Bosch JL, den Hoed PT, Veen HF, Pattynama PM, Hunink MG. 2009. Intermittent claudication: clinical effectiveness of endovascular revascularization versus supervised hospital-based exercise training--randomized controlled trial. *Radiology*, 250 (2):586-595.
- Stein R, Hriljac I, Halperin JL, Gustavson SM, Teodorescu V, Olin JW. 2006. Limitation of the resting ankle-brachial index in symptomatic patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med*, 11 (1):29-33.
- Tanaka S, Kaneko H, Kano H, Matsuno S, Suzuki S, Takai H, Otsuka T, Uejima T, Oikawa Y, Nagashima K, Kirigaya H, Sagara K, Yajima J, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. 2016. The predictive value of the borderline ankle-brachial index for long-term clinical outcomes: An observational cohort study. *Atherosclerosis*, 250:69-76.
- Velescu A, Clara A, Penafiel J, Grau M, Degano IR, Marti R, Ramos R, Marrugat J, Elosua R. 2016. Peripheral Arterial Disease Incidence and Associated Risk Factors in a Mediterranean Population-based Cohort. The REGICOR Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*.
- Williams KJ, Tabas I. 1995. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15 (5):551-561.
- Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, Qiao Y, Hu D, Xu Y, Li J, Ma Y. 2013. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Can J Cardiol*, 29 (4):492-498.
- Ziegler A, Lange S, Bender R. 2007a. Überlebenszeitanalyse: Der Log-Rang-Test. *Dtsch med Wochenschr*, 132 (S 01):e39-e41.
- Ziegler A, Lange S, Bender R. 2007b. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch med Wochenschr*, 132 (S 01):e36-e38.
- Zimmer S. 2013. Ätiologie und Pathogenese der Atherosklerose. *CardioVasc*, 13 (4):28-34.

11 Anhang

Tabelle 9 Dokumentation der Laufbandergometrie

Dopplerdruck der Beingefäße in Ruhe und nach Belastung

	<u>rechts</u> (mmHg/Index)		<u>links</u> (mmHg/Index)	
	Ruhe	nach Belast.	Ruhe	nach Belast.
O Diab. mell.				
A. brachialis				
A. tib. post.				
A. dors.ped.				

Gehstrecke, Lokalisation der Schmerzen

(S1: Schmerzbeginn, S2: Abbruch d. Belastung (Laufband, 12% Steig.; 3.2 km/h Geschw.)

S1:

S2:

Beurteilung:

- ☐ pAVK, Stadieneinteilung bei fehlender Belastung nicht möglich
- ☐ Kein Hinweis auf das Vorliegen einer pAVK
- ☐ normale Dopplerdruckwerte in Ruhe
- ☐ normale Dopplerdruckwerte in Ruhe u. innerhalb der Belastungsgrenze
- ☐ Mediasklerose

pAVK Rutherford 0	<input type="radio"/> re.	<input type="radio"/> li.	<input type="radio"/> bds.
pAVK Rutherford 1	<input type="radio"/> re.	<input type="radio"/> li.	<input type="radio"/> bds.
pAVK Rutherford 2	<input type="radio"/> re.	<input type="radio"/> li.	<input type="radio"/> bds.
pAVK Rutherford 3	<input type="radio"/> re.	<input type="radio"/> li.	<input type="radio"/> bds.
pAVK Rutherford 4	<input type="radio"/> re.	<input type="radio"/> li.	<input type="radio"/> bds.
pAVK Rutherford 5	<input type="radio"/> re.	<input type="radio"/> li.	<input type="radio"/> bds.
pAVK Rutherford 6	<input type="radio"/> re.	<input type="radio"/> li.	<input type="radio"/> bds.



Universitätsklinikum
Jena

Ethik-Kommission

Vorsitzende: Prof. Dr. med. Dagmar Barz
Geschäftsstelle: Dr. phil. Ulrike Skorsetz

Rachstraße 18
07743 Jena

Telefon 03641 93 37 70
Telefax 03641 93 37 71

E-Mail: ethikkommission@med.uni-jena.de

Jena, 10. September 2014

Universitätsklinikum Jena - Ethik-Kommission - Rachstr. 18/743 Jena

OA Dr. med. Stefan Betge
KIM I
UKJ
Erlanger Allee 101
07740 Jena

Bearbeitungsnummer: 4183-08/14 (Bitte immer angeben)

Sehr geehrter Herr Kollege,

In Ihrer Sitzung am 09.09.2014 hat die Ethik-Kommission der Friedrich-Schiller Universität Ihren Antrag

Bedeutung der Kritischen Ischämie nach Belegung hinsichtlich der Entwicklung ischämischer Ulcerationen und der Häufigkeit von Major- und Monoreamputationen. Evaluation der Rutherford-Klassifikation

beraten.

Es bestehen keine ethischen oder berufsrechtlichen Bedenken.

Bitte überarbeiten Sie die Patienteninformation entsprechend der in der Diskussion vorgebrachten Hinweise und geben Sie uns ein Exemplar zu den Unterlagen.

Mit freundlichem Gruß

Prof. Dr. med. D. Barz
Vorsitzende der Ethik-Kommission
(i. V. PD Dr. med. K. Farker)

Rachstraße 18 - 07743 Jena - Telefon 03641 93 37 70
www.med.uni-jena.de
Geschäftsbereich Jena
UST-IDN: DE 143545777
Bankverbindung: Sparkasse Jena - BIC 2121033000 - Konto 221
IBAN: DE97 2505 0000 0000 0000 00
BIC: HELADEF1333

Universitätsklinikum Jena - Körperschaft des öffentlichen Rechts
als Teilgesellschaft der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Verwaltungspräsidenten: Prof. Dr. Thomas Gehrke
Klinikenärztlicher Vorstand und Sprecherin
des Klinikumsärztlichen Rates: Dr. Ingrida Sukut-Klaus
Medizinischer Vorstand: M.M.
Vizepräsidentin: Prof. Dr. Klaus Bendorff

Tabelle 10 Fragebogen

Fragebogen Telefoninterview

Name des Patienten:

Datum:

Geburtsdatum:

Claudicatio

- In welchem Bein haben Sie Beschwerden? Links ☐ Rechts ☐
- Wann treten die Beschwerden auf? Beim Laufen ☐ In Ruhe ☐
- Wie lang ist Ihre Gehstrecke? Über oder unter 300m?

Ulcera

- Sind bei Ihnen schon einmal Wunden oder Geschwüre aufgetreten die nicht gut abgeheilt sind? Ja ☐ Nein ☐
- Wenn ja: Wann: Welches Bein:

Minor/Majoramputationen

- Musste bei Ihnen eine Amputation durchgeführt werden? Ja ☐ Nein ☐
- Wenn ja: Wann: Welches Körperteil:

Intervention/Operationen

- Wurde bei Ihnen schon einmal eine PTA (Erweiterung eines verengten oder Wiedereröffnung eines verschlossenen Gefäßes ohne offene Operation) der Becken- oder Beinarterien durchgeführt? Ja ☐ Nein ☐
- Wenn ja: Wann: Welches Bein:
- Wurden Sie an Gefäßen operiert? Ja ☐ Nein ☐
(Bypass, Operation Gefäßdehnung etc.)
- Wenn ja: Wann: Welches Bein:

Risikofaktoren

- Leiden Sie an Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit)? Ja ☐ Nein ☐
- Leiden Sie an arterieller Hypertonie (Bluthochdruck)? Ja ☐ Nein ☐
- Sind Sie Raucher ☐ Exraucher? ☐ Nichtraucher? ☐
Wie viele Zigaretten pro Tag:
Wie viele Jahre:

Sind Sie einverstanden sich zur Verlaufskontrolle in der Gefäßambulanz Jena vorzustellen?

Ja ☐ Nein ☐ Termin:

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

Tabelle 11 Statistiken Minoramputation

Deskriptive Statistik					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	10	54,28	75,21	67,8171	6,53724
FollowupMonate	10	2,89	77,70	38,7285	24,86732
TimetoUlcus	8	1,58	58,45	28,5626	20,47467
TimetoMinor	10	1,77	60,45	31,6452	18,36096
AmpEVR	5	1,64	21,13	11,6567	7,75977
AmpUlc	8	,20	18,60	5,4908	8,00192
AmpDeath	2	2,66	14,09	8,3778	8,08454

TimetoUlcus=Zeit bis zum Ersten Ulcus; TimetoMinor=Zeit bis zur Minoramputation in Monaten; AmpEVR= Zeit zwischen endovaskulärer Revaskularisation und Minoramputation, AmpUlc= Zeit zwischen erster Ulceration und Minoramputation, AmpDeath= Zeit zwischen Minoramputation und Versterben des Patienten

Tabelle 12 Statistiken Majoramputation

Deskriptive Statistik					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter (Jahre)	5	52,41	77,72	69,2424	10,06177
FollowUp (Monate)	5	42,25	65,35	52,3499	9,23214
AmpDeath (Tage)	2	1	3	2,00	1,414
TimetoUlcus (Monate)	3	7,69	64,33	30,0178	30,16117
TimetoMajor (Monate)	6	41,36	65,31	48,8706	8,51579
AmpEVR (Monate)	3	30,32	43,73	36,4244	6,78297
AmpUlc (Monate)	3	,99	41,13	24,1697	20,78419

TimetoUlcus=Zeit bis zum Ersten Ulcus; TimetoMajor=Zeit bis zur Majoramputation in Monaten; AmpEVR= Zeit zwischen endovaskulärer Revaskularisation und Majoramputation, AmpUlc= Zeit zwischen erster Ulceration und Majoramputation, AmpDeath= Zeit zwischen Majoramputation und Versterben des Patienten

Abbildung 18 Rutherford 2 Patienten ohne endovaskuläre oder chirurgische Revaskularisation

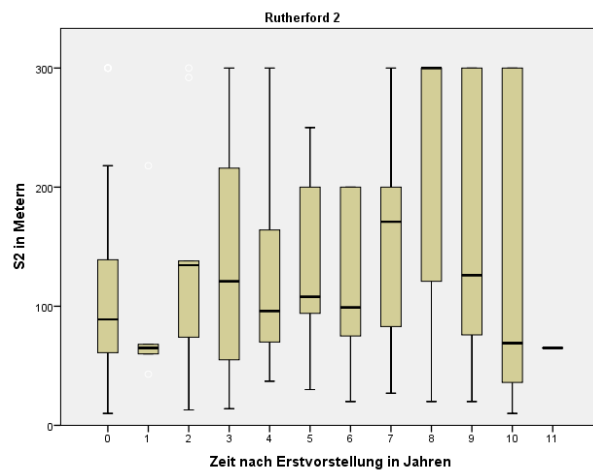


Abbildung 19 Rutherford 2 Patienten mit endovaskulärer oder chirurgischer Revaskularisation

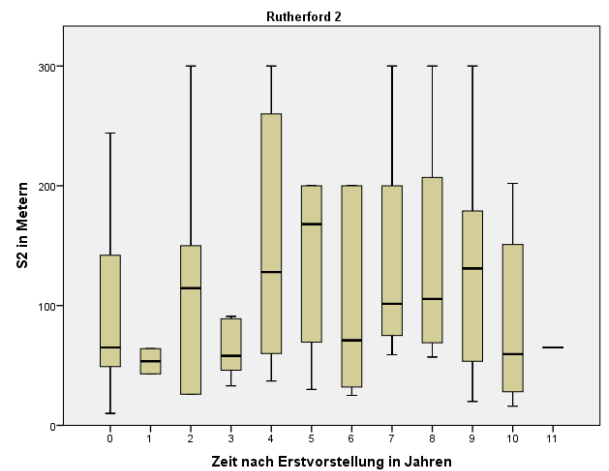


Abbildung 20 Rutherford 2 Patienten mit endovaskulärer oder chirurgischer Revaskularisation

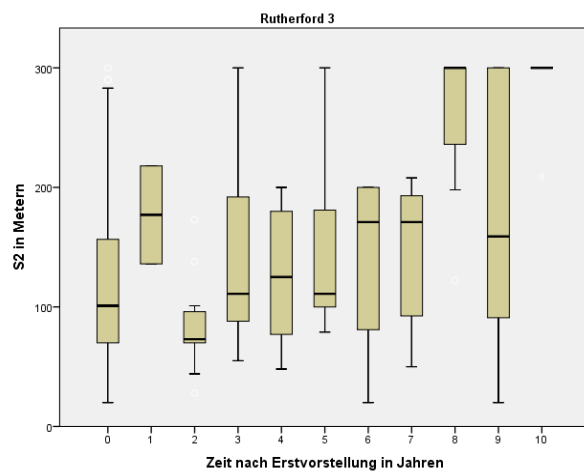
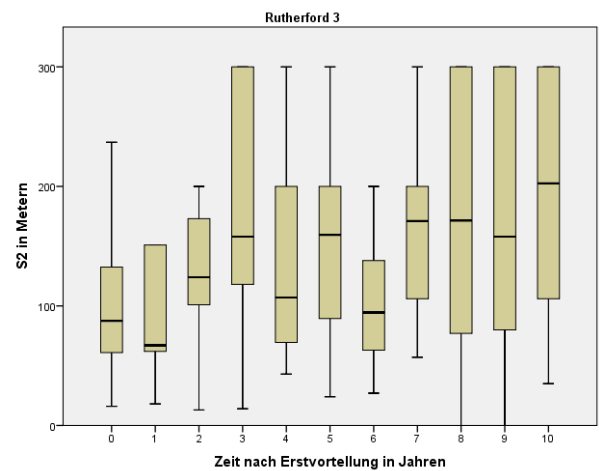


Abbildung 21 Rutherford 3 Patienten mit endovaskulärer oder chirurgischer Revaskularisation



Für die exakten Fallzahlen und Mittelwerte der verschiedenen Messzeitpunkte siehe Tabellen 13-16 im Anhang.

Tabelle 13 Mittelwert Gehstrecken: Rutherford 2 Patienten ohne endovaskuläre oder chirurgische Revaskularisation

S2 in Metern

ClustertoMeas	Mittelwert	N	Standardabweichung
,00 Erstvorstellung (EV)	104,85	133	60,486
,25 3 Monate nach EV	86,50	6	65,071
,50 6 Monate nach EV	137,50	10	93,887
1,00 Jahr nach EV	151,47	17	103,693
2,00 Jahre nach EV	122,65	37	75,131
3,00 Jahre nach EV	133,60	15	67,047
4,00 Jahre nach EV	114,12	17	67,113
5,00 Jahre nach EV	152,71	14	78,014
6,00 Jahre nach EV	216,05	20	110,838
7,00 Jahre nach EV	166,52	25	114,392
8,00 Jahre nach EV	154,00	17	133,213
9,00 Jahre nach EV	65,00	1	.
Insgesamt	128,85	312	86,311

Tabelle 14 Mittelwert Gehstrecken Rutherford 2 Patienten mit endovaskulärer oder chirurgischer Revaskularisation

S2 in Metern

ClustertoMeas	Mittelwert	N	Standardabweichung
,00 Erstvorstellung (EV)	101,87	63	81,019
,25 3 Monate nach EV	53,50	2	14,849
,50 6 Monate nach EV	121,83	6	101,186
1,00 Jahr nach EV	65,31	13	22,186
2,00 Jahre nach EV	148,36	22	100,698
3,00 Jahre nach EV	138,09	11	72,409
4,00 Jahre nach EV	99,57	14	72,324
5,00 Jahre nach EV	139,94	16	80,225
6,00 Jahre nach EV	136,06	18	80,639
7,00 Jahre nach EV	135,27	11	97,432
8,00 Jahre nach EV	86,58	12	66,145
9,00 Jahre nach EV	65,00	1	.
Insgesamt	114,08	189	82,087

Tabelle 15 Mittelwert Gehstrecken Rutherford 3 Patienten ohne endovaskuläre oder chirurgische Revaskularisation

S2 in Metern

ClustertoMeas	Mittelwert	N	Standardabweichung
,00 Erstvorstellung (EV)	123,49	83	73,529
,25 3 Monate nach EV	177,00	2	57,983
,50 6 Monate nach EV	85,33	12	38,986
1,00 Jahr nach EV	136,20	10	79,000
2,00 Jahre nach EV	124,67	15	55,775
3,00 Jahre nach EV	142,78	9	72,277
4,00 Jahre nach EV	140,61	18	67,418
5,00 Jahre nach EV	142,86	7	63,294
6,00 Jahre nach EV	266,00	12	59,769
7,00 Jahre nach EV	185,15	13	109,147
8,00 Jahre nach EV	284,83	6	37,151
Insgesamt	144,30	187	83,596

Tabelle 16 Mittelwert Gehstrecken Rutherford 3 Patienten mit endovaskulärer oder chirurgischer Revaskularisation

S2 in Metern

ClustertoMeas	Mittelwert	N	Standardabweichung
,00 Erstvorstellung (EV)	110,04	152	65,706
,25 3 Monate nach EV	129,00	9	105,044
,50 6 Monate nach EV	139,86	21	82,671
1,00 Jahr nach EV	184,87	30	96,355
2,00 Jahre nach EV	131,86	35	71,194
3,00 Jahre nach EV	148,06	36	70,752
4,00 Jahre nach EV	108,30	30	54,384
5,00 Jahre nach EV	164,73	37	71,013
6,00 Jahre nach EV	176,96	52	107,094
7,00 Jahre nach EV	165,09	33	102,504
8,00 Jahre nach EV	184,58	12	102,211
Insgesamt	139,87	447	84,281

Abbildung 22 ABI in Ruhe: Rutherford 2 Patienten ohne endovaskuläre oder chirurgische Revaskularisation

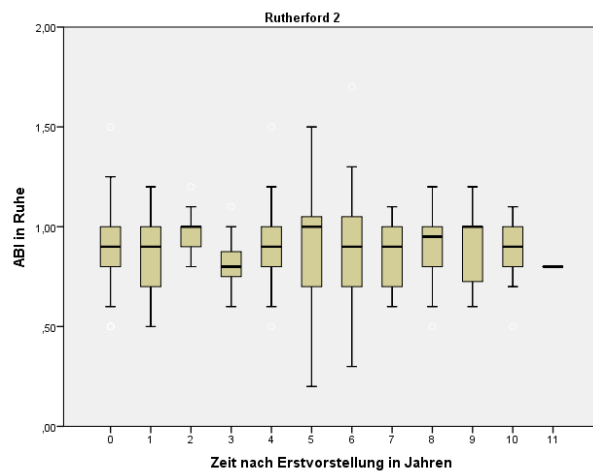
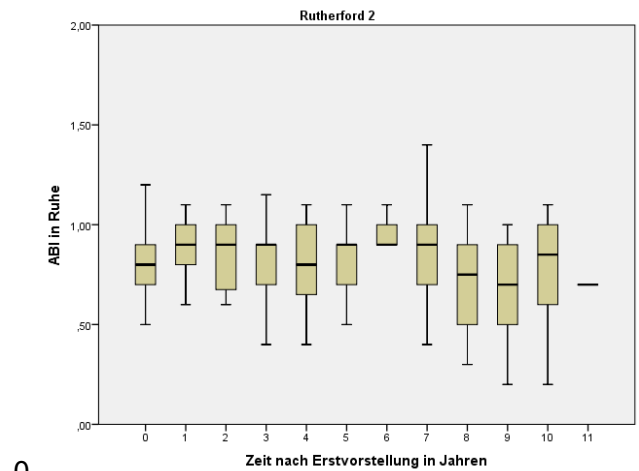


Abbildung 23 ABI in Ruhe: Rutherford 2 Patienten mit endovaskulärer oder chirurgischer Revaskularisation



0

Abbildung 24 ABI in Ruhe: Rutherford 3 Patienten ohne endovaskuläre oder chirurgische Revaskularisation

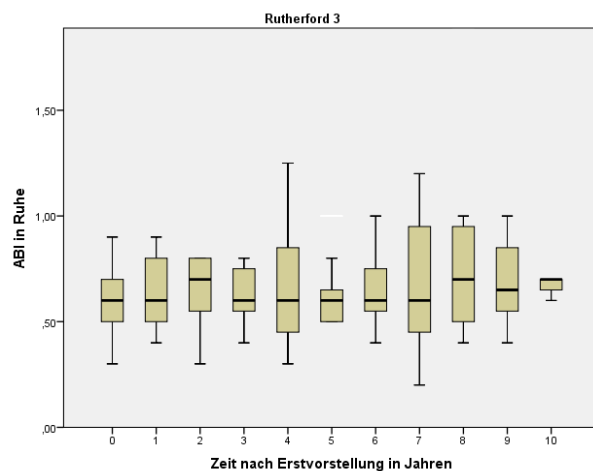
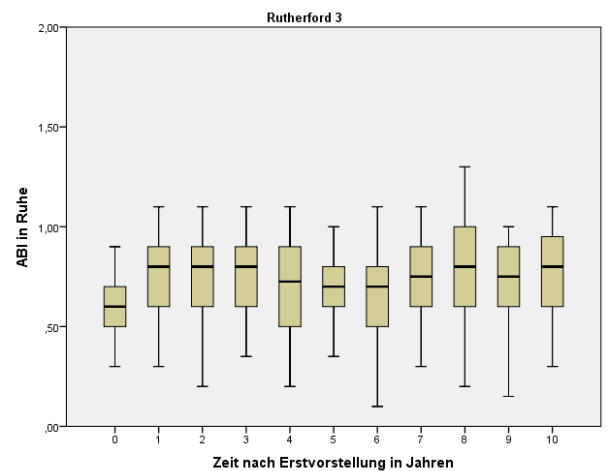


Abbildung 25 ABI in Ruhe: Rutherford3 Patienten mit endovaskulärer oder chirurgischer Revaskularisation



Für die exakten Fallzahlen und Mittelwerte der verschiedenen Messzeitpunkte siehe Tabellen 17-20 im Anhang.

Tabelle 17 Mittelwert ABI in Ruhe: Rutherford 2 Patienten ohne endovaskuläre oder chirurgische Revaskularisation

ABI in Ruhe

ClustertoMeas	Mittelwert	N	Standardabweichung
,00 Erstvorstellung (EV)	,9095	131	,20420
,25 3 Monate nach EV	,8845	29	,19644
,50 6 Monate nach EV	,9923	13	,23260
1,00 Jahr nach EV	,8184	19	,12158
2,00 Jahre nach EV	,9000	45	,21742
3,00 Jahre nach EV	,9000	19	,33500
4,00 Jahre nach EV	,9200	20	,30366
5,00 Jahre nach EV	,8750	16	,18439
6,00 Jahre nach EV	,9071	14	,19400
7,00 Jahre nach EV	,8958	12	,19593
8,00 Jahre nach EV	,8893	14	,15464
9,00 Jahre nach EV	,8000	1	.
Insgesamt	,9008	333	,21458

Tabelle 18 Mittelwert ABI in Ruhe: Rutherford 2 Patienten mit endovaskulärer oder chirurgischer Revaskularisation

ABI in Ruhe

ClustertoMeas	Mittelwert	N	Standardabweichung
,00 Erstvorstellung (EV)	,8046	65	,16243
,25 3 Monate nach EV	,8783	30	,14244
,50 6 Monate nach EV	,8563	8	,19168
1,00 Jahr nach EV	,8262	21	,18616
2,00 Jahre nach EV	,8250	30	,19420
3,00 Jahre nach EV	,8389	18	,16852
4,00 Jahre nach EV	,8765	17	,20775
5,00 Jahre nach EV	,8556	27	,23260
6,00 Jahre nach EV	,7214	21	,22944
7,00 Jahre nach EV	,6778	9	,25386
8,00 Jahre nach EV	,7643	14	,26489
9,00 Jahre nach EV	,7000	1	.
Insgesamt	,8174	261	,19659

Tabelle 19 Mittelwert ABI in Ruhe: Rutherford 3 Patienten ohne endovaskuläre oder chirurgische Revaskularisation

ABI in Ruhe

ClustertoMeas	Mittelwert	N	Standardabweichung
,00 Erstvorstellung (EV)	,6229	85	,15878
,25 3 Monate nach EV	,6423	13	,18913
,50 6 Monate nach EV	,6545	11	,16348
1,00 Jahr nach EV	,6364	11	,13618
2,00 Jahre nach EV	,6783	23	,26321
3,00 Jahre nach EV	,6450	10	,15714
4,00 Jahre nach EV	,6667	15	,17182
5,00 Jahre nach EV	,6727	11	,31966
6,00 Jahre nach EV	,9889	9	,65849
7,00 Jahre nach EV	,6875	8	,20310
8,00 Jahre nach EV	,6900	5	,07416
Insgesamt	,6607	201	,23542

Tabelle 20 Mittelwert ABI in Ruhe: Rutherford 3 Patienten mit endovaskulärer oder chirurgischer Revaskularisation

ABI in Ruhe

ClustertoMeas	Mittelwert	N	Standardabweichung
,00 Erstvorstellung (EV)	,5847	154	,15247
,25 3 Monate nach EV	,7685	81	,20348
,50 6 Monate nach EV	,7545	33	,22092
1,00 Jahr nach EV	,7527	37	,22297
2,00 Jahre nach EV	,7087	46	,22118
3,00 Jahre nach EV	,7113	53	,21742
4,00 Jahre nach EV	,6500	33	,26101
5,00 Jahre nach EV	,7255	53	,21720
6,00 Jahre nach EV	,7851	47	,22456
7,00 Jahre nach EV	,7350	30	,29277
8,00 Jahre nach EV	,7625	12	,24038
Insgesamt	,6966	579	,22059

Abbildung 26 ABI nach Belastung: Rutherford 2 Patienten ohne endovaskuläre oder chirurgische Revaskularisation

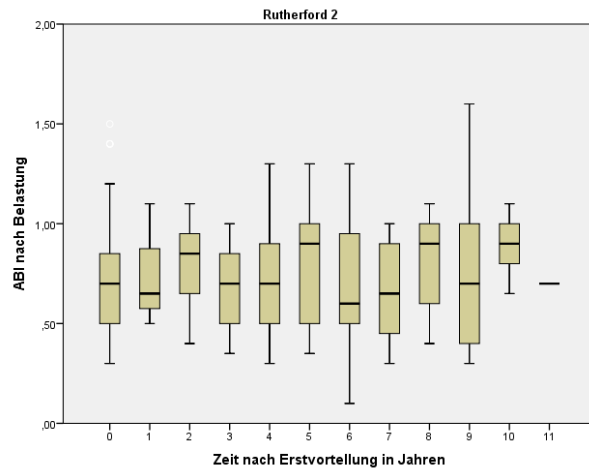


Abbildung 27 ABI nach Belastung: Rutherford 2 Patienten mit endovaskulärer oder chirurgischer Revaskularisation

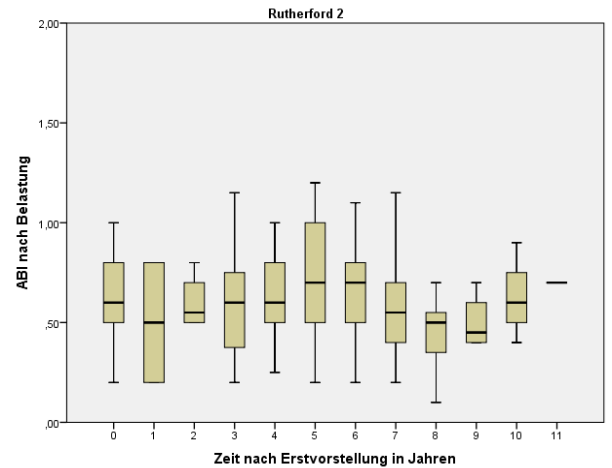


Abbildung 28 ABI nach Belastung: Rutherford 3 Patienten ohne endovaskuläre oder chirurgische Revaskularisation

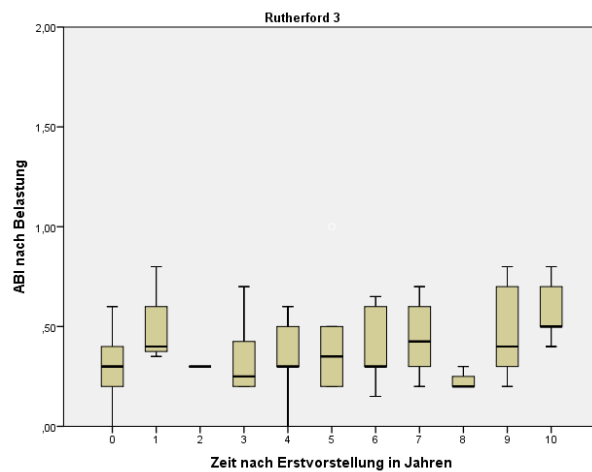
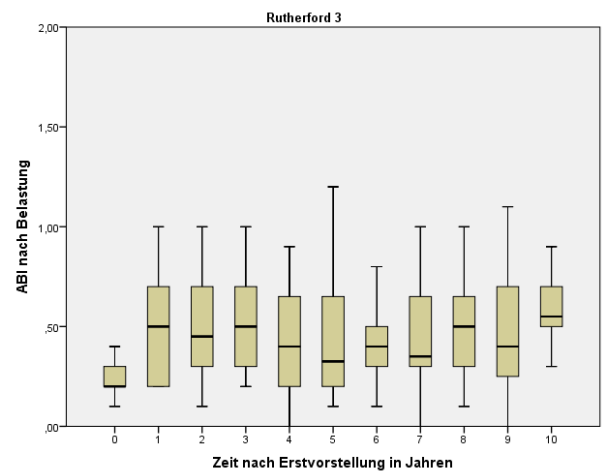


Abbildung 29 ABI nach Belastung: Rutherford 3 Patienten mit endovaskulärer oder chirurgischer Revaskularisation



Für die exakten Fallzahlen und Mittelwerte der verschiedenen Messzeitpunkte siehe Tabellen 21-24 im Anhang.

Tabelle 21 Mittelwert ABI nach Belastung: Rutherford 2 Patienten ohne endovaskuläre oder chirurgische Revaskularisation

ABI nach Belastung

ClustertoMeas	Mittelwert	N	Standardabweichung
,00 Erstvorstellung (EV)	,7278	88	,25256
,25 3 Monate nach EV	,7500	3	,31225
,50 6 Monate nach EV	,8000	8	,22678
1,00 Jahr nach EV	,6700	15	,21027
2,00 Jahre nach EV	,7086	29	,25776
3,00 Jahre nach EV	,8292	12	,31799
4,00 Jahre nach EV	,7833	15	,51118
5,00 Jahre nach EV	,6750	12	,24168
6,00 Jahre nach EV	,7923	13	,24987
7,00 Jahre nach EV	,7417	12	,37285
8,00 Jahre nach EV	,8833	9	,14577
9,00 Jahre nach EV	,7000	1	.
Insgesamt	,7417	217	,28042

Tabelle 22 Mittelwert ABI nach Belastung: Rutherford 2 Patienten mit endovaskulärer oder chirurgischer Revaskularisation

ABI nach Belastung

ClustertoMeas	Mittelwert	N	Standardabweichung
,00 Erstvorstellung (EV)	,6000	44	,19410
,25 3 Monate nach EV	,5000	2	,42426
,50 6 Monate nach EV	,6000	4	,14142
1,00 Jahr nach EV	,6091	11	,28532
2,00 Jahre nach EV	,6235	17	,22577
3,00 Jahre nach EV	,7111	9	,33333
4,00 Jahre nach EV	,6385	13	,26938
5,00 Jahre nach EV	,5846	13	,28091
6,00 Jahre nach EV	,4900	15	,23994
7,00 Jahre nach EV	,4500	6	,20736
8,00 Jahre nach EV	,6000	11	,23664
9,00 Jahre nach EV	,7000	1	.
Insgesamt	,5942	146	,23871

Tabelle 23 Mittelwert ABI nach Belastung: Rutherford 3 Patienten ohne endovaskuläre oder chirurgische Revaskularisation

ABI nach Belastung

ClustertoMeas	Mittelwert	N	Standardabweichung
,00 Erstvorstellung (EV)	,3097	62	,11971
,25 3 Monate nach EV	,5167	3	,24664
,50 6 Monate nach EV	,3100	5	,08944
1,00 Jahr nach EV	,3429	7	,20089
2,00 Jahre nach EV	,3385	13	,20631
3,00 Jahre nach EV	,4125	8	,26959
4,00 Jahre nach EV	,3714	14	,16952
5,00 Jahre nach EV	,4417	6	,20104
6,00 Jahre nach EV	,2250	4	,05000
7,00 Jahre nach EV	,4750	8	,23755
8,00 Jahre nach EV	,5800	5	,16432
Insgesamt	,3544	135	,17508

Tabelle 24 Mittelwert ABI nach Belastung: Rutherford 3 Patienten mit endovaskulärer oder chirurgischer Revaskularisation

ABI nach Belastung

ClustertoMeas	Mittelwert	N	Standardabweichung
,00 Erstvorstellung (EV)	,2422	96	,10319
,25 3 Monate nach EV	,5111	9	,27588
,50 6 Monate nach EV	,5000	14	,26890
1,00 Jahr nach EV	,4880	25	,23286
2,00 Jahre nach EV	,4635	26	,28829
3,00 Jahre nach EV	,4375	24	,29089
4,00 Jahre nach EV	,4545	22	,26453
5,00 Jahre nach EV	,4484	32	,25887
6,00 Jahre nach EV	,4925	40	,25584
7,00 Jahre nach EV	,5000	23	,29695
8,00 Jahre nach EV	,6000	10	,21602
Insgesamt	,4086	321	,25254

Danksagung

Mein ausdrücklicher Dank gilt Dr. Stefan Betge für die Überlassung des Themas und seine freundschaftliche Betreuung.

Vielen Dank an PD Dr. Marcus Franz für die unkomplizierte Übernahme der Betreuung.

Bei Dr. Thomas Lehmann möchte ich mich für die freundliche und geduldige Unterstützung bei statistischen Fragen bedanken.

Mein Dank gilt des Weiteren Beate Schneider und Gitta Störig, für die Einarbeitung in das SAP-System der angiologischen Ambulanz und Koordination der Nachbeobachtungstermine.

Staatsangehörigkeit Deutsch

Familienstand ledig, keine Kinder

Akademischer Werdegang

2001-2009 **Allgemeine Hochschulreife (Abitur)**

Gymnasium Carolinum Neustrelitz

2009-2016 **Medizinstudium**

Friedrich-Schiller-Universität Jena

23.06.2016 **Approbation als Ärztin**

Seit 01.08.2016 **Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe**

Univeritätsfrauenklinik Göttingen

Wissenschaftliche Arbeit

seit 04.2013 Beginn der Doktorarbeit in der Angiologie des Uniklinikums Jena

"Bedeutung der kritischen Ischämie nach Belastung hinsichtlich der Entwicklung ischämischer Ulcerationen und der Häufigkeit von Major- und Minoramputationen. Evaluation der Rutherford Klassifikation."

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Arbeit selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. med. Stefan Betge, Dr. rer. pol. Thomas Lehmann.

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift der Verfasserin